



Titre: Modélisation statistique des structures anatomiques de la rétine à partir d'images de fond d'oeil
Title:

Auteur: Fantin Girard
Author:

Date: 2018

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Girard, F. (2018). Modélisation statistique des structures anatomiques de la rétine à partir d'images de fond d'oeil [Thèse de doctorat, École Polytechnique de Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/3137/>
Citation:

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/3137/>
PolyPublie URL:

Directeurs de recherche: Farida Cheriet, & Conrad Kavalec
Advisors:

Programme: Génie informatique
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MODÉLISATION STATISTIQUE DES STRUCTURES ANATOMIQUES DE LA
RÉTINE À PARTIR D'IMAGES DE FOND D'OEIL

FANTIN GIRARD
DÉPARTEMENT DE GÉNIE INFORMATIQUE ET GÉNIE LOGICIEL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

THÈSE PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE PHILOSOPHIÆ DOCTOR
(GÉNIE INFORMATIQUE)
MAI 2018

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Cette thèse intitulée :

MODÉLISATION STATISTIQUE DES STRUCTURES ANATOMIQUES DE LA
RÉTINE À PARTIR D'IMAGES DE FOND D'OEIL

présentée par : GIRARD Fantin

en vue de l'obtention du diplôme de : Philosophiæ Doctor

a été dûment acceptée par le jury d'examen constitué de :

M. HURTUT Thomas, Ph. D., président

Mme CHERIET Farida, Ph. D., membre et directrice de recherche

M. KAVALEC Conrad, MD, membre et codirecteur de recherche

M. LESAGE Frédéric, Ph. D., membre

M. JODOIN Pierre-Marc, Ph. D., membre externe

DÉDICACE

*A mes parents,
A Jeanne, mon soutien indéfectible... ,
Pour Elliott.*

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier chaleureusement ma directrice de recherche, Pr.Farida Cheriet. Ta bienveillance et ton humanité sont une source d’inspiration et ces deux qualités rayonnent dans tes nombreux rôles. Je partage ta vision et ta source de motivation d’améliorer le confort des patients et d’apporter notre petite contribution à l’humain. Sur le plan technique, tu m’as permis de me surpasser et de ne rien lâcher tout en me laissant une autonomie exigeante mais au combien formatrice. Merci de m’avoir fait confiance pour les différentes charges de cours et de laboratoire effectuées sous ta supervision.

Je tiens également à remercier Philippe Debanné pour son énorme travail de correction de mon anglais souvent maladroit ou approximatif. Ta contribution est très importante à mes yeux et ton aide n’a jamais fait défaut.

Un grand merci au Dr.Conrad Kavalec pour sa codirection, les échanges avec des cliniciens expérimentés étant toujours instructifs pour guider son projet de recherche. Merci également au Dr.Mekki pour son travail d’analyse.

Merci au Pr.Thomas Hurtut, Pr.Pierre Langlois et Pr.Hervé Lombaert pour leur apport direct ou indirect à mon projet de recherche.

Mes remerciements vont évidemment à toute l’équipe (anciens et nouveaux!) exceptionnelle du Laboratoire d’imagerie et de vision 4D de Polytechnique Montréal. Les échanges et discussions au sein du laboratoire ont été essentielles pour trouver de nouvelles pistes à mon travail de recherche. Pour leur écoute, leur disponibilité, leurs conseils et pour les nombreuses discussions passionnantes qu’elles soient techniques ou non, j’aimerais remercier particulièrement Florian Berton, Thanh-Vân Phan, Lama Séoud, Rola Harmouche, Mitchel Benovoy, Nesrine Zaglam, Pascale Béliveau, Hamza Bendaoudi, Argyrios Christodoulidis, Rana Farah, Pierre Ghesquierre, Gabriel Lepetit-Aimon, Clément Ployout, Jorge Gutierrez, Ola Ahmad, Pierre-André Brousseau, Julien Roy, Anaïs Dume.

Merci aux coauteurs de mes articles et notamment Sébastien Grenier qui a optimisé avec brio ma méthode de segmentation du disque optique.

Merci au travail diligent du personnel administratif du département de génie informatique et de génie logiciel : Chantal Balthazard, Jeanne Daunais, Chantal Faubert, Yasmin Barrios et Brigitte Hayeur notamment.

Merci au Pr.Jean Meunier et au Pr.Philippe Galinier d’avoir accepté de participer au jury pour ma proposition de recherche et de m’avoir fourni des lectures enrichissantes pour ce

projet.

Pascal et Mitchel, merci de m'avoir accueilli au cours du stage MITACS, votre aventure m'impressionne. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Merci à Cédric Thuillier. Ta rapidité d'analyse et tes idées toujours très justes ont transformé ma façon de travailler, j'ai beaucoup appris et apprends toujours beaucoup sous ta supervision. Merci également à François Rieul, Géraldine Genest et Jean-Christophe Fondeur qui m'ont également permis de continuer l'aventure. Un grand merci à mes collègues de l'URT de ex-Sagem Sécurité, ex Morpho, ex. Safran Morpho, ex. Safran Identity and Security et maintenant IDEMIA (que de changements de noms!) notamment Vincent Despiegel, Cécile Coussot, Jonathan Milgram, Emilie Niaf, Laurent Kazdaghli, Cédric Béliard, Pierre Gacon, Julien Bohne, Antoine Deblonde et bien d'autres

Merci au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada pour le financement de ma thèse et au programme d'excellence MEDITIS de m'avoir assisté durant les 2 premières années.

Je tiens à remercier énormément ma famille et mes amis pour leur patience et surtout d'avoir accepté mon emploi du temps surchargé durant ces quatre dernières années. Merci notamment à Farid et Sylvain pour les moments de détente et les débats engagés dont j'adore la tenue.

Merci à mes parents à qui je dois tout.

Enfin merci à mon amoureuse, Jeanne, qui m'a soutenu du début à la fin et a supporté de ne pas me voir durant un certain nombre de week-ends. Tu m'as permis de m'accomplir et de réaliser ce grand projet.

RÉSUMÉ

L'examen non-invasif du fond d'oeil permet d'identifier sur la rétine les signes de nombreuses pathologies oculaires qui développent de graves symptômes pour le patient pouvant entraîner la cécité. Le réseau vasculaire rétinien peut de surcroît présenter des signes précurseurs de pathologies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires. La rétine, où apparaissent ces pathologies, est constituée de plusieurs structures anatomiques dont la variabilité est importante au sein d'une population saine. Pour autant, les évaluations cliniques actuelles ne prennent pas en compte cette variabilité ce qui ne permet pas de détecter précocement ces pathologies. Ces évaluations se basent sur un ensemble restreint de mesures prélevées à partir de structures dont la segmentation manuelle est réalisable par les experts. De plus, elles sont basées sur un seuillage empirique déterminé par les cliniciens et appliqué sur chacune des mesures afin d'établir un diagnostic. Ainsi, les évaluations cliniques actuelles sont affectées par la grande variabilité des structures anatomiques de la rétine au sein de la population et elles n'évaluent pas les anomalies trop difficiles à mesurer manuellement. Dans ce contexte, il convient de proposer de nouvelles mesures cliniques qui tiennent compte de la variabilité normale à l'aide d'une modélisation statistique des structures anatomiques de la rétine.

Cette modélisation statistique permet de mieux comprendre et identifier ce qui est normal et comment l'anatomie et ses attributs varient au sein d'une population saine. Cela permet ainsi d'identifier la présence de pathologies à l'aide de nouvelles mesures cliniques construites en tenant compte de la variabilité des attributs de l'anatomie. La modélisation statistique des structures anatomiques de la rétine est cependant difficile étant donné les variations morphologiques et topologiques de ces structures. Les changements morphologiques et topologiques du réseau vasculaire rétinien compliquent son analyse statistique ainsi que les outils de recalage, de segmentation et de représentation sémantique s'y appliquant.

Les questions de recherches adressées dans cette thèse sont la production d'outils capables d'analyser la variabilité des structures anatomiques de la rétine et l'élaboration de nouvelles mesures cliniques tenant compte de la variabilité normale de ces structures. Pour répondre à ces questions de recherche, trois objectifs de recherche sont formulés.

Le premier objectif est de construire un atlas de la région du disque optique. La région du disque optique est constituée du disque optique, de l'excavation papillaire et du réseau vasculaire émergeant du disque. Les différents outils pour la construction d'atlas statistiques (segmentation, représentation, recalage, construction du modèle moyen et analyse statistique) sont adaptés à la région du disque optique. La région du disque optique est représentée par une

segmentation sémantique de la région en quatre zones : l’excavation papillaire (*cup*), l’anneau neuro-rétinien (situé entre la frontière de l’excavation et la frontière du disque optique), le fond rétinien et les vaisseaux, ces derniers par le biais d’une modélisation statistique. Un modèle moyen probabiliste des vaisseaux est construit et est utilisé pour générer un modèle simplifié qui ne contient que les vaisseaux statistiquement significatifs, c’est-à-dire ceux qui sont communs à tous les disques optiques. Pour recalibrer les disques optiques, des difféomorphismes obtenus par l’algorithme de recalage Log-Demons permettent de former un champ de vitesse stationnaire décrivant la déformation entre deux représentations de disques optiques. Le modèle moyen de l’atlas est alors construit à partir d’un ensemble d’images de fond d’œil de patients sains. L’atlas statistique a été validé et nous avons montré que les modes de variation du champ de déformation obtenu permettaient de caractériser les anomalies et de discriminer un disque optique sain d’un disque optique pathologique.

Le second objectif est de former une nouvelle mesure automatique pour la détection du glaucome. Pour rendre la mesure automatique, l’excavation papillaire est segmentée à l’aide d’un réseau de neurones convolutionnel. Une nouvelle stratégie d’augmentation des données d’entraînement est formulée à partir de l’atlas statistique. Nous montrons que le fait d’utiliser une stratégie d’augmentation réaliste à l’aide de l’atlas permet d’améliorer la segmentation de l’excavation papillaire par apprentissage profond. La représentation de la région du disque optique est ainsi automatiquement obtenue. Cette représentation est recalée sur le modèle moyen de l’atlas à l’aide d’un champ de déformation. Ce nouveau champ de déformation est alors projeté sur la base des vecteurs propres de l’atlas statistique et le vecteur obtenu, appelé descripteur de morphologie basé sur l’atlas (*atlas-based shape descriptor* ou ASD) décrit les déformations dans la région du disque optique. La mesure pour la détection de glaucome est définie comme la combinaison par *bagging* d’un ensemble d’analyses discriminantes linéaires sur le descripteur ASD. La nouvelle mesure est évaluée sur trois bases de données contenant des images de patients sains et de patients atteints de glaucome. La nouvelle mesure est comparée avec la mesure existante qui calcule le rapport de la taille de l’excavation papillaire sur celle du disque optique (*cup-to-disc ratio* ou CDR) pour détecter la présence ou l’absence de glaucome. Cette nouvelle mesure basée sur l’atlas représente une amélioration significative par rapport à la mesure clinique actuelle du CDR. En effet, comparée au CDR qui produit sur une des bases d’images une aire sous la courbe de 91.4%, notre nouvelle mesure obtenue avec l’atlas produit une aire sous la courbe de 98.2%.

Le troisième et dernier objectif est d’enrichir les outils de modélisation statistique du réseau vasculaire de la rétine à savoir les outils de segmentation et la représentation dans le but de proposer une nouvelle mesure pour l’analyse automatique des anomalies du réseau vasculaire rétinien. Actuellement, le rapport des diamètres des artères sur celui des veines (*arterio-*

veinous ratio ou AVR), est calculé pour identifier des anomalies sur le réseau vasculaire rétinien qui peuvent être aussi associées à des pathologies cérébro- et cardio-vasculaires. La mesure actuelle est calculée localement autour du disque optique sur les plus gros vaisseaux étant donné que la précision des techniques de segmentation et de classification automatique des petits vaisseaux reste encore limitée. Pour pallier cette limitation, le réseau vasculaire de la rétine est segmenté et classifié en artères/veines par un réseau de neurones convolutionnel (CNN). Une représentation en arbre du réseau vasculaire est proposée et les probabilités artères/veines initiales données par le CNN, qui sont des estimations locales et qui ne prennent pas en compte l’aspect topologique global du réseau vasculaire, sont ensuite propagées à travers cet arbre. On attribue à cet arbre mathématique plusieurs attributs, notamment l’angle aux bifurcations, le type de vaisseaux (artère ou veine) et le diamètre. Le diamètre est obtenu par ajustement d’un modèle de vaisseaux en fonction de la taille initialement obtenue avec la segmentation. Ainsi, une nouvelle mesure d’AVR est proposée pour tenir compte de l’ensemble des artères et des veines segmentées automatiquement dans les images de la rétine. La méthode de segmentation sémantique obtient une précision de 93.3% comparée à 91.7% pour la meilleure méthode de l’état de l’art. Nous montrons également que notre méthode est de loin la plus rapide. La segmentation sémantique produite sur l’image complète de fond d’oeil permet en outre d’améliorer la mesure actuelle d’AVR. Contrairement à l’AVR calculé seulement à partir des vaisseaux situés autour du disque optique, notre nouvelle mesure correspond à la moyenne des diamètres des artères sur celle des veines sur l’image entière. La nouvelle mesure automatique d’AVR permet de caractériser de façon reproductible les changements des vaisseaux associés à la rétinopathie diabétique. Il a été démontré que la nouvelle mesure permet de mieux distinguer les différents grades de rétinopathie diabétique comparée à la mesure actuelle.

Les contributions de cette thèse sont effectuées dans trois domaines : la construction d’atlas statistiques, l’apprentissage profond pour l’analyse d’images biomédicales et la formation de nouvelles mesures pour la détection de pathologies. L’atlas statistique de la région du disque optique est réalisé grâce à une représentation des vaisseaux permettant de contrecarrer leur topologie variable tout en caractérisant les changements et déformations significatives. Il permet la formation d’une nouvelle mesure pour la détection de glaucome. Nous proposons plusieurs stratégies pour l’apprentissage profond particulièrement adaptées aux images médicales. Notamment, de nouvelles stratégies d’augmentation réaliste des données d’entraînement à partir de l’analyse statistique produisent une amélioration des performances de segmentation. Enfin, dans ce travail, nous montrons qu’il est possible de construire de nouvelles mesures cliniques qui sont établies à partir d’analyses statistiques sur une population saine. Spécifiquement, la thèse se concentre sur la formation de mesures pour la détection du

glaucome et des anomalies du réseau vasculaire rétinien afin d'améliorer les mesures cliniques conventionnelles (le CDR pour le glaucome et l'AVR pour le réseau vasculaire). Les deux mesures que nous avons étudiées ont été construites avec l'objectif de détecter précocement les signes et les facteurs induits par les pathologies respectives (glaucome et pathologies cardiovasculaires). Les deux nouvelles mesures proposées dans cette thèse sont également associées à des biomarqueurs visibles, c'est à dire que nous sommes en mesure d'identifier visuellement les régions où l'anomalie est présente. Des cartes de déviation de la normale peuvent être visualisées pour les deux mesures afin d'analyser localement les anomalies au lieu de se limiter à un score global quantitatif calculé à partir de la moyenne des mesures locales. Ces deux propriétés, à savoir la détection précoce et la possibilité de visualiser les changements, permettent d'envisager deux applications cliniques : 1) permettre le diagnostic précoce des pathologies, et 2) assister le clinicien dans l'interprétation qualitative de la mesure.

Les travaux futurs porteront d'une part sur l'élaboration d'outils statistiques pour l'analyse de structures topologiquement variables afin de construire un atlas statistique du réseau vasculaire de toute la rétine, et d'autre part, sur des études longitudinales pour la prédiction de la progression des pathologies (glaucome et pathologies cardiovasculaire) à partir des nouvelles mesures proposées.

Les méthodes développées dans ce travail permettront le dépistage et le diagnostic précoce du glaucome et des anomalies du réseau vasculaire de façon automatique, ce qui est essentiel pour réduire l'impact de ces maladies et le nombre de patients affectés par leurs complications qui imposent un lourd fardeau économique au système de santé et à la société.

ABSTRACT

Non-invasive retinal fundus examination allows clinicians to identify signs of many ocular conditions that develop critical symptoms affecting the patient and even leading to blindness. In addition, the retinal vascular network may present early signs of cardiovascular and cerebrovascular diseases. The retina, where these pathologies appear, is composed of several anatomical structures whose variability is considerable within a healthy population. Yet, current clinical evaluations do not take into account this variability, and this does not allow early detection of these pathologies. These evaluations are based on a limited set of measurements taken from structures whose manual segmentation is achievable by the experts. In addition, they are based on empirical thresholding determined by the clinicians and applied to each of the measurements to establish a diagnosis. Thus, current clinical assessments are affected by the large variability of anatomical structures of the retina within a healthy population and do not evaluate abnormalities that are too difficult to measure manually. In this context, it is advisable to propose new clinical measurements that take into account the normal variability using statistical modeling of the anatomical structures of the retina.

Such a statistical modeling approach helps us to better understand and identify what is normal and how the anatomy and its attributes vary across a healthy population. This makes it possible to identify the presence of pathologies using new clinical measurements constructed by taking into account the variability of the anatomy's attributes. Statistical modeling of the anatomical structures of the retina is difficult, however, given the morphological and topological variations of these structures. Morphological and topological changes in the retinal vascular network complicate its statistical analysis as well as the registration methods, segmentation and semantic representation applied to it.

The research questions proposed in this thesis pertain to creating tools capable of analyzing the variability of the anatomical structures of the retina and proposing new clinical measures that take into account the normal variability of those structures. To answer these research questions, three research objectives are formulated.

The first objective is to build an atlas of the optic disc region. The optic disc region consists of the optic disc, the optic cup and the vascular network emanating from the disc. The atlas construction tools (segmentation, representation, registration, average model construction and statistical analysis) are adapted to the optic disc region. The region of the optic disc is represented by a semantic segmentation into four regions: the optic cup, the neuroretinal rim (from the border of the cup to the border of the optic disc), the retinal background and the

vessels, the latter by means of a statistical model. A probabilistic average model of vessels is constructed and is then used to generate a simplified vessel model that contains only the statistically significant vessels, that is those that are common to all the optic discs. In order to register the optic discs, diffeomorphisms obtained by the Log-Demons registration algorithm make it possible to form a stationary velocity field describing the deformation between two different optic disc regions. The average model of the atlas is thereby constructed from a set of fundus images of healthy patients. The statistical atlas has been validated and we have shown that the modes of variability of the deformation field make it possible to characterize the anomalies and to discriminate between healthy and pathological optic discs.

The second objective is to form a new automatic measurement for glaucoma detection. To make the measurement fully automatic, the cup is segmented using a convolutional neural network. A new training data augmentation strategy is formulated from the statistical atlas. We show that by using a realistic atlas-based data augmentation strategy within a deep learning framework, the atlas improves the optic cup segmentation. The representation of the optic disc region is thus automatically obtained and is registered to the average model of the atlas. The new deformation field is then projected onto the eigenbasis of the statistical atlas and the resulting vector, called the atlas-based shape descriptor (ASD), describes the deformations within the optic disc region. The novel score for glaucoma detection is defined as the bagging of a set of linear discriminant analyses on the ASD. The novel score is evaluated on three datasets comprising fundus images of healthy patients and patients with glaucoma. The atlas-based score is compared to the standard measure of the cup-to-disc ratio (CDR), which is the ratio of the optic cup diameter over that of the disk. The novel score represents a significant improvement with respect to the current clinical measurement of CDR. Compared to the CDR, which achieves an area under the curve of 91.4% on one of the datasets, our new measure obtained with the atlas achieves an area under the curve of 98.2%.

The third and final objective is to enhance the tools available for statistical modeling of the retinal vascular network, namely the segmentation and representation of the vasculature. Our aim here is to propose a novel index to automatically assess abnormalities of the retinal vascular network. Currently, the ratio of artery diameters over vein diameters (arterio-venous ratio or AVR) is calculated and used to identify abnormalities in the retinal vasculature that may also be associated with cerebrovascular and cardiovascular pathologies. At present, the AVR is calculated locally around the optic disc on the large vessels, since the accuracy of automatic segmentation and classification techniques is still limited for the small vessels. To overcome this limitation, the retinal vascular network is segmented and classified into arteries / veins by a convolutional neural network (CNN). A tree representation of the vascular network is proposed and the initial arterial / vein probabilities given by the CNN, which

are local estimates and which do not take into account the overall topological structure of the vascular network, are then propagated through this tree. This mathematical tree is assigned several attributes, including the angles at bifurcations, the vessel type (artery or vein) and the diameter. The diameter is obtained by adjusting a vessel model according to the initial width obtained from the segmentation. Finally, we propose a novel AVR measure that takes into account all of the automatically segmented arteries and veins in the whole retinal image. The semantic segmentation method achieves an accuracy of 93.3%, compared to 91.7% for the best state-of-the-art method. We also show that our method is by far the fastest. The new AVR measurement using the automatic segmentation of the whole fundus image can characterize the vessel changes associated with diabetic retinopathy more reliably and reproducibly than the current AVR. Indeed, our novel index represents a global, rather than local, ratio between average vessel diameters, and can better capture the different stages of diabetic retinopathy.

The scientific contributions of this thesis fall into three main areas: the construction of statistical atlases, deep learning for the analysis of biomedical images, and the creation of new clinical measurements for the detection of pathologies. The statistical atlas of the optic disc region is achieved by considering a representation of the vessels that allows us to counteract their variable topology while still characterizing the significant changes and deformations. It enables the design of a new measurement for the detection of glaucoma. We propose several strategies for deep learning that are well suited to medical images. In particular, new realistic training data augmentation strategies based on statistical analysis yield an improvement in segmentation performance. Finally, in this work, we show that it is possible to construct new clinical measurements that are based on statistical analysis of a healthy population. Specifically, the thesis focuses on formulating measures for the detection of glaucoma and abnormal changes of the retinal vascular network to improve conventional clinical measurements (CDR for glaucoma and AVR for the vascular network). The two measurements that we studied were built with the objective of detecting early signs induced by pathologies. The two new measures proposed in this thesis are also associated with visible biomarkers, i.e. we are able to visually identify the regions of the retina where the anomaly is present. Deviation maps with respect to the normal state can be visualized for both measurements in order to locally analyze the anomalies, instead of being limited to a quantitative overall score calculated from the average of local measurements. These two interesting properties, namely early-detection and the possibility of visualization, allow us to consider two clinical applications: 1) to allow the early diagnosis of diseases, and 2) to assist the clinician in the qualitative interpretation of the measurement.

Future work will focus, on one hand, on developing statistical tools for the analysis of topo-

logically variable structures to construct a statistical atlas of the vascular network of the whole retina; and on the other hand, on carrying out longitudinal studies for the prediction of disease progression based on the proposed novel measurements.

The methods developed in this work will allow screening and automatic early diagnosis of glaucoma and vascular network abnormalities, which is essential to reduce the impact of these diseases and the number of patients affected by their complications that impose a heavy economic burden on the health system and on society.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iii
REMERCIEMENTS	iv
RÉSUMÉ	vi
ABSTRACT	x
TABLE DES MATIÈRES	xiv
LISTE DES TABLEAUX	xvii
LISTE DES FIGURES	xviii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xxviii
CHAPITRE 1 INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE	6
2.1 Construction d’atlas statistiques	6
2.1.1 Représentation	8
2.1.2 Recalage	9
2.1.3 Construction d’un modèle moyen	15
2.1.4 Analyse statistique	16
2.2 Modélisation statistique de réseaux vasculaires	19
2.2.1 Représentation pour la modélisation statistique de réseaux vasculaires	20
2.2.2 Analyse statistique du réseau vasculaire	21
2.3 Analyse de la rétine pour la détection de pathologies oculaires et vasculaires	26
2.3.1 Segmentation automatique des structures anatomiques de la rétine . .	26
2.3.2 Mesures cliniques pour la détection de pathologies	38
2.3.3 Modélisation statistique de la rétine	45
2.4 Limitations de l’état de l’art	46
CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE	48
3.1 Problématique	48
3.2 Questions de recherche	48

3.3	Objectifs de recherche	49
3.4	Approche générale	50
3.4.1	Atlas statistique de la région du disque optique	50
3.4.2	Formation d’une nouvelle mesure pour la détection de glaucome . . .	52
3.4.3	Représentation sémantique du réseau vasculaire de la rétine	53
3.4.4	Formation d’une nouvelle mesure pour la classification de la sévérité de la rétinopathie	53
CHAPITRE 4 ARTICLE 1 : STATISTICAL ATLAS-BASED DESCRIPTOR FOR AN EARLY DETECTION OF OPTIC DISC ABNORMALITIES		57
4.1	Introduction	57
4.2	Methodology	60
4.2.1	Extraction of the optic disc region patch	61
4.2.2	Four-clusters representation of the OD region	63
4.2.3	Construction of the OD region atlas	65
4.2.4	Statistical Analysis	68
4.2.5	Atlas-based shape descriptor	69
4.3	Experiments and discussion	69
4.3.1	Construction of the OD atlas	69
4.3.2	Optic disc atlas analysis	71
4.3.3	Assessing abnormal conditions using the atlas shape descriptor	74
4.4	Discussion and Conclusion	77
CHAPITRE 5 ARTICLE 2: NOVEL ATLAS-BASED SCORE FOR GLAUCOMA DE- TECTION		82
5.1	Introduction	82
5.2	Methodology	86
5.2.1	Statistical atlas construction and atlas-shape descriptor	86
5.2.2	OD region segmentation	86
5.2.3	Glaucoma assessment using the atlas and glaucoma likelihood score .	88
5.3	Experiments and discussion	92
5.3.1	Validation methodology	92
5.3.2	Selection of the classifier parameters via cross-validation	94
5.3.3	Results of cross-validation - Comparison with CDR performance . . .	94
5.3.4	Automatic segmentation performance	94
5.3.5	Novel glaucoma likelihood score evaluation	97
5.3.6	Influence of annotating expert on the score performance	100

5.3.7	Visualization of the LDA projection axis	100
5.3.8	Analysis of the results	100
5.3.9	Discussion and future work	102
5.4	Conclusion	104
CHAPITRE 6 ARTICLE 3: JOINT SEGMENTATION AND CLASSIFICATION OF RETINAL ARTERIES/VEINS FROM FUNDUS IMAGES		106
6.1	Introduction	107
6.2	Methodology	110
6.2.1	Semantic segmentation with a convolutional neural network	110
6.2.2	Likelihood score propagation (LSP)	113
6.3	Experiments and discussion	117
6.3.1	Parameters and training strategies selection	117
6.3.2	Data	118
6.3.3	Performance results of whole system	118
6.3.4	Comparison of segmentation results with the state of the art	121
6.3.5	Comparison of A/V classification results with the state of the art	126
6.3.6	Application to AVR measurement and novel global AVR measure	129
6.3.7	Discussion and future work	132
6.4	Conclusion	132
CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE		134
7.1	Construction d'atlas statistique	134
7.2	Apprentissage profond pour l'analyse des images biomédicales	136
7.3	Nouvelles mesures pour la détection précoce de pathologies	138
7.4	Limitations générales	139
CHAPITRE 8 CONCLUSION		142
8.1	Recommandations et Améliorations futures	142
8.1.1	Annotation des données	142
8.1.2	Atlas statistique complet pour le réseau vasculaire	144
8.1.3	Analyse statistique des textures	145
8.1.4	Validation clinique des nouvelles mesures	146
8.2	Synthèse des travaux	146
RÉFÉRENCES		149

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1	Performances des méthodes de segmentation du disque optique	32
Tableau 2.2	Synthèse des biomarqueurs présents dans l'image de fond d'oeil pour les principales pathologies	42
Tableau 2.3	Synthèse des mesures cliniques calculés à partir de l'image de fond d'oeil pour les principales pathologies	44
Tableau 2.4	Synthèse de mesures cliniques sur le réseau vasculaire du fond d'oeil et leurs corrélations avec des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires	44
Table 4.1	Significance difference between healthy and abnormal OD with CDR and ASD	76
Table 5.1	ATLAS-LDA Parameters	95
Table 5.2	Cross-validation results for glaucoma assessment	96
Table 5.3	Comparison with the state of the art for cup segmentation	96
Table 5.4	Glaucoma classification performance	99
Table 5.5	Influence of annotating expert on atlas score performance	101
Table 6.1	Results for different versions of the method on DRIVE	120
Table 6.2	Results for different versions of the method on MESSIDOR	120
Table 6.3	Statistics on vessel diameters	123
Table 6.4	Segmentation results for different vessel diameters	123
Table 6.5	A/V Classification results on DRIVE for different vessel diameters .	123
Table 6.6	A/V Classification results on MESSIDOR for different vessel diameters	124
Table 6.7	Comparison with the state of the art for vessel segmentation with the first expert considered as gold standard	124
Table 6.8	Comparison with the state of the art for vessel segmentation with the second expert considered as gold standard	126
Table 6.9	Comparison with the state of the art for A/V classification on CT-DRIVE	129
Table 6.10	AVR measures for different grades of DR on MESSIDOR	131

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	A gauche : anatomie de l'oeil, à droite : Rétine centrale vue de face. .	2
Figure 2.1	Atlas du cerveau à gauche, atlas du cœur à droite (Lombaert et al., 2012)	7
Figure 2.2	Segmentation du noyau caudé dans le cerveau par recalage de l'atlas (Joshi et al., 2004)	8
Figure 2.3	Variabilité du cortex cérébral à gauche, variabilité de la perte de matière grise à droite (Thompson and Toga, 2002).	8
Figure 2.4	De gauche à droite : déviation au modèle moyen de l'atlas, variabilité normale, carte de probabilité d'anomalies (Thompson and Toga, 2002).	8
Figure 2.5	Joshi utilise directement l'intensité des pixels pour l'atlas de cerveau (Joshi et al., 2004)	10
Figure 2.6	Le cœur est segmenté en 3 zones d'intérêt (Lombaert et al., 2012) . .	10
Figure 2.7	Le disque optique représenté par une série de points (Li and Chutatape, 2003).	10
Figure 2.8	Glaunes et al. modélisent les points d'intérêt comme des diracs (Glaunes et al.).	11
Figure 2.9	Représentation spectrale du cerveau et 3 premières valeurs propres (Lombaert et al., 2013).	11
Figure 2.10	Changements topologiques observés sur un réseau vasculaire	11
Figure 2.11	de gauche à droite : l'image source, l'image cible, le champ de déformation obtenue par TPS	13
Figure 2.12	de gauche à droite : l'image source, l'image cible, le champ de déformation obtenu par B-Splines, l'image source transformée	13
Figure 2.13	Interpolation des vecteurs de déplacement aux points de contrôle en utilisant des splines bicubiques	13
Figure 2.14	Concept des démons	14
Figure 2.15	Log-Demons pour deux couples d'images source et cible. De gauche à droite : l'image source, l'image cible, le difféomorphisme obtenu par Log-Demons, l'image source transformée	15
Figure 2.16	de gauche à droite : l'image cible, l'image source, l'image transformée par LDDMM, le champ de déformation résultant (Avants and Gee, 2004).	17

Figure 2.17	de gauche à droite : la moyenne euclidienne de l'image, le champ de déformation moyen correspondant, la moyenne géodésique et le champ de déformation moyen correspondant (Avants and Gee, 2004). On voit que la moyenne géodésique contrairement à la moyenne euclidienne correspond à la déformation naturelle de la structure	17
Figure 2.18	Quelle que soit la référence initiale choisie, le modèle moyen résultant est identique (Guimond et al., 2000).	18
Figure 2.19	Recalage d'un patch sur une forme de C. Au milieu la moyenne euclidienne, à droite la moyenne log-euclidienne (Avants et al., 2006) . . .	18
Figure 2.20	La géodésique partant de x à y est une ligne droite dans l'espace tangent $\overrightarrow{xy} = \log_x(y) = v$ (Arsigny et al., 2006).	19
Figure 2.21	Étiquetage automatique des voies respiratoires par recalage d'un atlas (Feragen et al., 2014)	20
Figure 2.22	A gauche : modèle moyen de l'arbre des voies respiratoires, à droite : modèle moyen des artères coronaires (Medrano-Gracia et al., 2014). .	20
Figure 2.23	Représentation du réseau vasculaire par un arbre (Dashtbozorg et al., 2014)	22
Figure 2.24	Illustration de la méthode de Ferrer adaptée de (Ferrer et al., 2010) .	23
Figure 2.25	Exemple de 3 moyennes pondérés entre deux graphes G et G' (Bunke and Günter, 2001).	23
Figure 2.26	A gauche deux arbres pondérés appariés ; à droite leur union. Le vecteur du premier arbre dans l'espace projeté est $(2,2,0,1)$ et le vecteur du deuxième est $(2,2,1,0)$	24
Figure 2.27	Résultat du partitionnement de données pour plusieurs formes (Torsello et al., 2007)	24
Figure 2.28	Exemple de distance quotient euclidienne (Feragen et al., 2011a). . .	25
Figure 2.29	Techniques d'approximations de la moyenne applicable à l'espace des arbres géométriques. A gauche l'approximation de Birkhoff, à droite le point médian pondéré évoluant de w_1 à w_4 (Feragen et al., 2011a). . .	25
Figure 2.30	les 10 exemplaires de la base et 5 moyennes en bas obtenues avec 5 ordres de bases différents. On voit que les modèles moyens résultants sont identiques (Feragen et al., 2011a).	26
Figure 2.31	Cartes de variance (Aquino et al., 2010) et (Sinthanayothin et al., 1999)	28
Figure 2.32	Transformée de Hough circulaire à droite à partir des gradients du réseau vasculaire à gauche.	28
Figure 2.33	Carte de symétrie radiale à droite à partir du fond d'oeil à gauche. .	28

Figure 2.34	Exemples de détermination de la ROI (Veras et al., 2013).	29
Figure 2.35	Carte de convergence floue à droite provenant du fond d'oeil à gauche.	30
Figure 2.36	R= canal rouge, G=canal vert, RG-1 ; après fermeture morphologique, RG-2-3-4 : gradient, puis binarisation RG-5 : résultat de l'approximation de Hough (Aquino et al., 2010)	30
Figure 2.37	Contours actifs guidés par un champ de gradient et sans champ de gradient (à droite)	32
Figure 2.38	Partitionnement des pixels en superpixels et classification (Cheng et al., 2013)	32
Figure 2.39	A gauche : une excavation papillaire avec un contour bien défini ; à droite : une excavation papillaire très peu contrastée et aux contours non définis (Pena-Betancor et al., 2015)	32
Figure 2.40	A gauche : Filtre optimal gaussien ; à droite : Segmentation des vaisseaux après seuillage	34
Figure 2.41	À gauche : Filtre hessien de Frangi (Frangi et al., 1998) ; à droite : Segmentation des vaisseaux après seuillage	35
Figure 2.42	Filtre détecteur de ligne (Nguyen et al., 2013)	35
Figure 2.43	La segmentation à base de level-set est robuste aux problèmes d'illumination (Sum and Cheung, 2008)	35
Figure 2.44	Apprentissage non supervisée par K-Moyenne et carte auto adaptative. À gauche : le résultat (Lupascu and Tegolo, 2011) ; à droite la vérité-terrain	37
Figure 2.45	Changements induits par la rétinopathie diabétique : néovascularisations sur la rétine	40
Figure 2.46	Changements induits par la DMLA : à gauche : des drusens, au centre : des atrophies entourant la macula, à droite : néovascularisation des vaisseaux choroïdiens	40
Figure 2.47	Pathologies vasculaires : En haut : tortuosité, modification des croisements artério-veineux, hémorragies et plaques visibles. En bas : changement dans le diamètre des artères et des veines	41
Figure 2.48	Glaucome : Atrophie péripapillaire dans une papille glaucomateuse changeant la forme du disque	41
Figure 2.49	Glaucome : Réduction de l'anneau neuro-rétinien (Lachkar and Sellem, 2004), anneau compris entre la frontière du disque optique et l'excavation papillaire	41

Figure 2.50	Rétinopathie : à gauche : des exsudats et un œdème maculaire, des lésions hémorragiques ponctuelles, à droite : une hémorragie et deux nodules cotonneux.	42
Figure 2.51	Mesures géométriques pour la détection de glaucome. Conséquence de la destruction des fibres nerveuses, l'aire de l'excavation papillaire augmente et les mesures de CDR et de règle ISNT caractérisent ce changement.	43
Figure 2.52	Région de calcul de l'AVR avec les veines (en bleu) et les artères (en rouge)(Niemeijer et al., 2009)	43
Figure 2.53	Modèle moyen de la rétine (Ali et al., 2013) : les structures géométriques disparaissent en moyennant les intensités	46
Figure 3.1	Méthodologie générale et publications correspondantes	55
Figure 3.2	Approche générale	56
Figure 4.1	Anatomy of the optic disc (left, middle) ; ISNT rule and CDR (right).	59
Figure 4.2	Methodology to form the ASD : Each OD is represented as a four-clusters image. The OD region atlas is constructed by iteratively registering the four-clusters representations to the current reference.	61
Figure 4.3	OD and cup segmentation : a) OD region patch with disc segmentation from (Girard et al., 2016) ; b) cup segmentation by ellipse fitting (the fitted ellipse is marked in red and green, high polar gradients are marked in black) ; c) cup and neuroretinal rim clusters.	64
Figure 4.4	Initial vessels segmentation : a) OD region patch ; b) K-means clustering with K=3 ; c) Selection of the vessels cluster.	64
Figure 4.5	Construction of simplified vessels model : a) initial vessels segmentations via K-means ; b) vessels average model ; c) simplified vessels model obtained by thresholding the average model.	65
Figure 4.6	Construction of four-clusters representation : a) initial vessels segmentation via K-means ; b) simplified vessels model registered onto K-means vessels segmentation ; c) final four-clusters representation.	66
Figure 4.7	Left : Registration residual during average model construction for different registration methods and OD region representations. Right : Norm of the average of velocity fields $\ \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N v_k^i\ $ during average model construction.	72

Figure 4.8	Influence of initial reference selection : a) initial image chosen as reference ; b) corresponding 4-clusters representation $R_{k=0}^{ref}$; c) resulting final average model R_{∞}^{ref} ; d) corresponding average model I_{∞}^{ref} in RGB space.	72
Figure 4.9	RMSE between the 5 average models constructed from 5 different initial reference images.	72
Figure 4.10	Atlas analysis : a) average model calculated using only affine registration ; b) average model using Log-Demons algorithm ; c) variance map of model in b).	73
Figure 4.11	Anatomical validity of average model : VCDR measure and conformity with ISNT rule (lengths indicated in pixels.)	73
Figure 4.12	First (right) and second (left) mode of variation : (first row) $\exp((VE)_0)$ applied to RGB average model ; (second row) corresponding four-clusters average model ; (last two rows) closest element of the database to the corresponding $\exp(\alpha(VE)_{1,2})$, with $\alpha \in [-2; -1; 0; 1; 2]$	74
Figure 4.13	Third, fourth and fifth modes of variation applied to RGB average model ($\exp((VE)_i)$ with $i \in [2; 3; 4]$).	75
Figure 4.14	right : Sixth mode of variation applied to RGB and four-clusters average model ($\exp((VE)_5)$) ; left : Seventh mode of variation applied to RGB and four-clusters average model ($\exp((VE)_6)$).	75
Figure 4.15	Cumulative percentage of variability explained by the eigenvectors.	75
Figure 4.16	right : Distribution of measures between the four image sets, for d_{max} , p_5 and p_{27} . P-value of Mann-Whitney test of *** :<0.0001, ** :<0.001, * :<0.01 ; left : Distribution of measures between the four image sets, for p_{32} , p_{47} and p_{59} . P-value of Mann-Whitney test of *** :<0.0001, ** :<0.001, * :<0.01	77
Figure 4.17	left : Scatterplot of atlas, healthy and pathological along 2 components of the atlas-based shape descriptor ; right : Scatterplot of atlas, healthy, pathological and glaucomateous along 2 components of the atlas-based shape descriptor.	77
Figure 4.18	p_{47} and p_{59} corresponding mode of variation applied to the RGB average model.	78
Figure 4.19	Scatterplot showing that CDR is uncorrelated with the measure extracted from the ASD.	78

Figure 4.20	3 pathological ODs with Column a) the original cropped OD ; Column b) the OD with the velocity field toward the average model applied ; Column c) the local deviation map superimposed onto the original cropped OD. The local abnormalities lie on the temporal side of the cup and also on the vessels on the nasal side (Row 1), on the superior side of the cup and on the nasal rejection of the inferior vessels (Row 2) and on the inferior side of the cup (Row 3).	80
Figure 5.1	Left, middle: Anatomy of the optic disc in a fundus image; right: CDR measure.	84
Figure 5.2	Average model construction.	87
Figure 5.3	Proposed U-Net model, using five encoding convolutional layers and five decoding convolutional layers along with bypass connections. The legend at top identifies the different types of layers.	88
Figure 5.4	Atlas deformation modes: the rows illustrate the first three eigenvectors E_i from $-2\sigma_i$ to $2\sigma_i$	89
Figure 5.5	Intensity variability of training patches. From left to right: First four eigenvectors from PCA.	89
Figure 5.6	Data augmentation example: original optic disc region (at top left) and 14 synthetically modified samples. Our data augmentation strategy covers a wide range of realistic colors and deformations.	90
Figure 5.7	Advantages of bagging in LDA; the size of the bag controls the flexibility given to the decision boundary. White background corresponds to green classification while black corresponds to red classification. In this normally worst case scenario for LDA, where the data points lie on a semi-circle, the cross-validation gives an AUC of 84% without bagging and 92% with bagging.	93
Figure 5.8	Cross validation results for n_{feat} . Solid blue curve is \overline{AUC} , dotted blue curve is $(\overline{AUC} - \sigma_{AUC})$; optimal parameter value shown in red. . . .	95
Figure 5.9	Cross validation results for N_{bag} . Solid blue curve is \overline{AUC} , dotted blue curve is $(\overline{AUC} - \sigma_{AUC})$; optimal parameter value shown in red. . . .	95
Figure 5.10	Cross validation results for s_{bag} . Solid blue curve is \overline{AUC} , dotted blue curve is $(\overline{AUC} - \sigma_{AUC})$; optimal parameter value shown in red. . . .	96

Figure 5.11	CNN cup segmentation results. First column: original OD image; second column: cup ground truth in white ; third column: CNN cup segmentation in white. Row a): image from INTERNAL test set (good segmentation, Dice = 0.962); Row b): image from RIM-ONE (good segmentation, Dice = 0.968); Row c): image from INTERNAL test set (average segmentation, Dice = 0.844); Row d): image from INTERNAL test set (poor segmentation, Dice = 0.371).	97
Figure 5.12	ROC curves of CDR and atlas score on INTERNAL with expert or automatic segmentation.	98
Figure 5.13	ROC curves of CDR and atlas score on RIM-ONE with expert or automatic segmentation.	98
Figure 5.14	ROC curves of CDR and atlas score on ORIGA650 with expert or automatic segmentation.	99
Figure 5.15	The LDA projection axis is a velocity field v_G . We can observe the glaucoma deformations learned by the LDA and represented in the atlas's space of OD anatomies.	101
Figure 5.16	Two false negative detections by the atlas score.	102
Figure 5.17	False positive detections by the atlas score.	102
Figure 5.18	Glaucomatous ODs detected with the atlas score but not with the CDR, at a specificity of 90%.	102
Figure 5.19	Healthy optic discs detected as glaucomatous by the CDR and as healthy by the atlas score, at a specificity of 90%.	103
Figure 6.1	Proposed CNN model, using five encoding convolutional layers and five decoding convolutional layers along with bypass connections. The legend at right identifies the different types of layers.	112
Figure 6.2	Intensity variability of training patches. From left to right : first five eigenvectors from PCA. Top row: the three standard RGB channels; Bottom row: the three normalized RGB channels.	114
Figure 6.3	Example of 10 data augmentations of the same six-channel patch. Top two rows: standard RGB image patches; Bottom two rows: corresponding three-channel normalized image patches. Our data augmentation strategy covers a wide range of realistic colors.	114

Figure 6.4	Likelihood score propagation (LSP): a) fundus image; b) CNN output ; c) connected components; d) corresponding minimum spanning tree with node scores (from blue for veins to red for arteries) and edge costs (high cost and low propagation = thin line, low cost and high propagation = large line); e) minimum spanning tree after the first iteration; f) minimum spanning tree after the second iteration g) final classification of vessels.	116
Figure 6.5	Bypass connections improve segmentation of small vessels. From left to right: original image; ground truth; probability vessel map without BPs; vessels map with BPs; error map without BPs; and error map with BPs. In the error maps: blue pixels are true positive veins, red pixels are true positive arteries, black pixels are false negatives, green pixels are false positives and white pixels are true negative background pixels.	120
Figure 6.6	Vessels segmentation on DRIVE: ROC curves.	122
Figure 6.7	Vessels segmentation on MESSIDOR: ROC curves.	122
Figure 6.8	A/V classification performance on DRIVE (left) and MESSIDOR(right): ROC curves.	122
Figure 6.9	Vessels segmentation on DRIVE (left) and MESSIDOR (right): the AUC is lower for smaller vessels.	123
Figure 6.10	A/V classification on DRIVE and MESSIDOR (right): The AUC is lower for smaller vessels.	124
Figure 6.11	Classification results with CNN 6D BP + LSP on 4th test image from DRIVE (Acc. = 95.4%). Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) hard classification, 3) error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background).	125
Figure 6.12	Classification results with CNN 6D BP + LSP on 14th test image from DRIVE (Acc. = 95.3%). Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) hard classification, 3) error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background).	126

Figure 6.13	Comparison of errors with a human expert. Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) corresponding error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background), 3) error map of the second expert (red: true vessels; black: false negatives; green: false positives; white: true background).	127
Figure 6.14	Comparison of errors with a human expert. Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) corresponding error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background), 3) error map of the second expert (red: true vessels; black: false negatives; green: false positives; white: true background).	127
Figure 6.15	Comparison of errors with a human expert. Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) corresponding error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background), 3) error map of the second expert (red: true vessels; black: false negatives; green: false positives; white: true background).	128
Figure 6.16	Comparison with the state of the art for vessel segmentation (first expert).	128
Figure 6.17	Comparison with the state of the art for vessel segmentation (second expert).	129
Figure 6.18	Comparison between Local AVR and Global AVR for the different DR grades: n.s. means no significant difference, * means a significant p-value of $p < 10^{-4}$, ** means a significant p-value of $p < 10^{-5}$. Full lines are the means; shaded areas represent the data within 1 standard deviation, i.e. the [16%-84%] percentiles; dashed lines are the data within 2 standard deviations, i.e. the [2.5%-97.5%] percentiles.	131
Figure 7.1	Améliorations et contributions de la thèse	135
Figure 8.1	Méthodologie, objectifs de recherche et contributions	143

Figure 8.2	Contribution de la thèse et travaux futurs	148
------------	--	-----

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADAM	<i>Adaptive Moment Estimation</i>
ASD	Descripteur de la morphologie par atlas (<i>Atlas-based Shape Descriptor</i>)
AUC	Aire sous la courbe (<i>Area Under the Curve</i>)
A/V	Artère / Veines
AVR	Rapport artério-veineux (<i>Arterio-Veinous Ratio</i>)
BP	Connexions de contournement (<i>Bypass Connections</i>)
CDR	Rapport de l'excavation papillaire sur le disque (<i>Cup-to-disc ratio</i>)
CLAHE	Égalisation d'histogramme adaptative (<i>Contrast-limited adaptive histogram equalization</i>)
CNN	Réseau de neurones convolutionnel (<i>Convolutionnal Neural Network</i>)
DD	Unité correspondant à 1 diamètre de disque optique
DR	Diabétie rétinopatique
FFD	Déformation libre (<i>Free Form Deformation</i>)
FOV	Champ de vue (de la caméra) (<i>Field Of View</i>)
IOP	Pression intra-oculaire (<i>Intraocular Pressure</i>)
KNN	K- Plus proches voisins (<i>K-Nearest Neighbors</i>)
LDA	Analyse discriminante linéaire (<i>Linear Discriminant Analysis</i>)
LDDMM	<i>Large deformation diffeomorphic metric mapping</i>
LSP	Propagation des scores de vraisemblance (<i>Likelihood Score Propagation</i>)
NSERC	Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (<i>Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada</i>)
OCT	Tomographie en cohérence optique <i>Optical Coherence Tomography</i>
OD	Disque optique (<i>Optic disc</i>)
PCA	Analyse composante principale (<i>Principal Component Analysis</i>)
PDM	Modèle de distribution par points (<i>Point Distribution Model</i>)
ReLU	<i>Rectified linear unit</i>
ROC	Caractéristique de fonctionnement du récepteur (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)
SVM	Machine à vecteurs de support (<i>Support Vector Machine</i>)
TPS	Spline en plaque mince (<i>Thin Plate Spline</i>)

CHAPITRE 1 INTRODUCTION

Les images de fond d’œil présentent les signes de nombreuses pathologies affectant les structures anatomiques de la rétine et ayant pour conséquence une déficience des fonctions de l’œil (comme la rétinopathie ou le glaucome) ou représentant une manifestation d’une déficience du système vasculaire (comme les pathologies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires). L’image de fond d’œil est un examen non-invasif qui permet la visualisation des structures de la rétine et permet ainsi d’observer l’apparition de pathologies oculaires menant à la cécité et de visualiser une partie du système vasculaire humain à savoir le réseau vasculaire rétinien.

Les principales structures anatomiques de la rétine, affectées par ces différentes pathologies impactantes pour un nombre conséquent de patients dans le monde, peuvent être analysées avec l’examen de fond d’œil (voir Figure 1.1) :

- La macula fait de 5 à 6 mm de diamètre et est la zone la plus riche en photorécepteurs et comporte en son centre la fovéa (≈ 0.35 mm). Elle apparaît comme une zone sombre sans frontières bien définies sur l’image de fond d’œil. Elle correspond à la zone de la vision centrale.
- Le disque optique ou papille est la zone de la rétine où convergent les fibres optiques nerveuses vers le cerveau et d’où proviennent les branches vasculaires qui vascularisent les couches internes de la rétine. Sa forme est elliptique, le grand axe vertical mesure environ 1.7 mm et le petit axe 1.5 mm. Il apparaît comme une zone elliptique claire. Les fibres optiques plongent à la frontière du disque optique et forment l’anneau neuro-rétinien. Le reste du disque optique est formé par l’excavation papillaire (*cup* en anglais) d’où sortent les branches vasculaires et caractérisée par une zone plus claire.
- Les branches de l’artère centrale et de la veine centrale assurent l’apport sanguin des couches internes et notamment des fibres nerveuses. Elles se divisent à la sortie de la papille et leur diamètre diminue jusqu’à atteindre les capillaires sanguins, lieux où l’oxygène des artérioles est diffusé dans les tissus et où les vénules récupèrent le sang désoxygéné. Les artères de la rétine ont un diamètre plus petit que les veines. Elles présentent fréquemment des réflexions de lumière au centre du vaisseau et ont une intensité plus claire que les veines due à l’oxygène présent dans les artères qui a des propriétés de diffusion et d’absorption de la lumière visible.

Les pathologies qui provoquent des changements sur les principales structures anatomiques observables par l’examen non-invasif du fond d’œil concernent un grand nombre de patients dans le monde :

- La rétinopathie diabétique se développe chez 30% des 347 millions de diabétiques dans

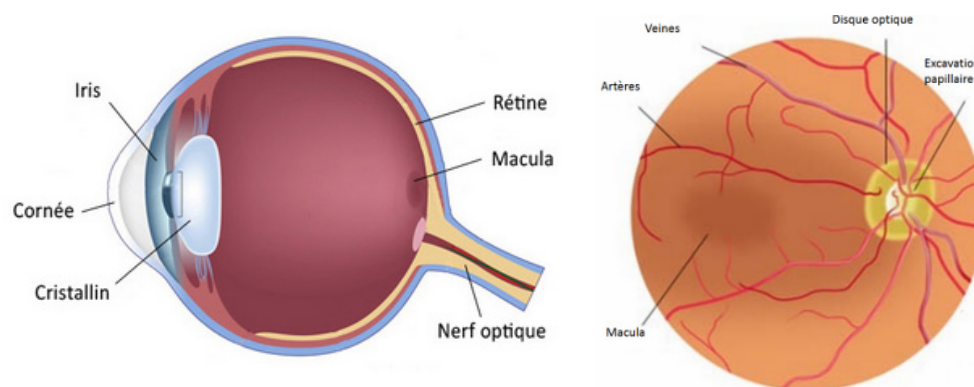


Figure 1.1 A gauche : anatomie de l'œil, à droite : Rétine centrale vue de face.

le monde. L'hyperglycémie chronique entraîne l'occlusion et la dilatation des capillaires rétiens et peut mener à la cécité à un stade avancé. La rétinopathie hypertensive, plus rare que la forme diabétique, est causée par une hypertension et entraîne dans sa phase aiguë les mêmes symptômes d'occlusions capillaires et ses conséquences.

- Le glaucome a une prévalence de 2% et constitue la seconde cause de cécité après 40 ans. Le glaucome est caractérisé par la destruction des fibres nerveuses du nerf optique. Le principal facteur de risque est l'hypertonie oculaire (augmentation de la pression oculaire généralement lié à un problème dans l'évacuation de l'humeur aqueuse).
- La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de malvoyance après 50 ans. Sa prévalence est de 8% après 50 ans et augmente avec l'âge. La DMLA se caractérise par une dégénérescence des cellules visuelles de la macula.
- Les pathologies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde avec 17 millions de décès par an (source : Organisation mondiale de la santé), dont 7 millions pour les insuffisances coronariennes et 6 millions pour des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Une des principales causes de l'insuffisance coronarienne et l'AVC est l'athérosclérose qui correspond à un dépôt de corps gras au niveau des artères. Les facteurs de risques comme l'hypertension, le diabète, le cholestérol, l'âge sont communs à toutes les pathologies cardiovasculaires et cérébrovasculaires et peuvent être détectées sur la rétine.

Ces pathologies peuvent être limitées et contrôlées si le dépistage est précoce. L'analyse manuelle des images de rétine ne permet qu'une prise en charge de 20% de la population canadienne (Hooper, 2012) au vu de la quantité d'images que les cliniciens doivent analyser. L'automatisation de l'analyse des images de fond d'œil devient alors indispensable.

Les mesures cliniques actuelles, utilisables pour le diagnostic, ont été construites pour repérer les différents signes pathologiques dans des régions restreintes de la rétine où la segmentation manuelle des structures d'intérêts est réalisable. De plus, la variabilité des symptômes au sein

d'une même maladie complexifie la construction d'une mesure couvrant tous les signes de la pathologie. Enfin, au sein d'une population saine, les structures anatomiques de la rétine sont très variables d'un patient à l'autre : les réseaux vasculaires présentent des variabilités topologiques ainsi que morphologiques (diamètre et tortuosité), les formes, les diamètres du disque optique et de l'excavation papillaire sont également variables. Ces facteurs réduisent la précision de ces mesures pour le diagnostic automatique.

Dans ce contexte où 1) les mesures cliniques actuelles sont affectées par la grande variabilité des structures anatomiques de la rétine au sein d'une population saine ; 2) elles n'utilisent pas les signes pathologiques difficiles à mesurer manuellement, il convient d'utiliser la grande quantité d'images de fond d'oeil disponible afin de modéliser statistiquement les structures anatomiques de la rétine et leur variabilité.

Cette modélisation statistique va nous permettre, dans le but d'améliorer le diagnostic précoce des pathologies observables dans l'image de fond d'oeil, 1) de construire des mesures cliniques tenant compte de la variabilité normale, 2) d'enrichir ces mesures par de nouveaux attributs extraits de l'analyse statistique jusqu'alors difficile à quantifier manuellement.

Contributions

Ce projet de recherche a pour objectif de développer un ensemble d'outils permettant de réaliser une modélisation statistique du disque optique du réseau vasculaire de la rétine.

Tout d'abord, la recherche va se concentrer sur les outils permettant la construction d'un atlas statistique de la région du disque optique. Un atlas statistique modélise les déformations et la forme d'une anatomie. La région du disque optique est constituée de régions anatomiques à morphologie et topologie variables. La première contribution de notre travail va être de proposer des outils pour construire un atlas statistique respectant ces contraintes. Nous montrerons que l'atlas statistique résultant permet l'étude de la variabilité anatomique d'une population saine ainsi que la caractérisation de disques optiques anormaux.

Puis, dans un second temps, des contributions seront réalisées dans la segmentation par apprentissage profond de la région du disque optique ainsi que dans la formation d'une mesure à partir de l'atlas statistique pour la détection du glaucome.

Enfin, la thèse abordera la modélisation statistique du réseau vasculaire en améliorant les outils de segmentation et de représentation du réseau vasculaire de la rétine. Des contributions seront réalisées dans la segmentation sémantique par apprentissage profond ainsi que la propagation d'attributs statistiques dans un arbre vasculaire. Ces nouvelles techniques permettront la formation d'une nouvelle mesure clinique pour l'analyse des anomalies du réseau

vasculaire.

Plan de la thèse

La thèse est constituée de huit chapitres. Le plan de cette thèse est développé en détail ci-dessous :

- **Chapitre 1** : - INTRODUCTION - Ce chapitre d'introduction donne le contexte général de cette thèse en motivant l'impact de la construction de modèles statistiques pour la rétine.

- **Chapitre 2** : REVUE DE LITTÉRATURE - La revue de littérature passe à travers les différents travaux en lien avec notre projet de recherche. Tout d'abord les travaux de modélisation statistique de structures anatomiques sont présentés. Puis les techniques d'analyse des structures de la rétine pour la détection de pathologies telles que les outils de segmentation et les mesures cliniques existantes sont discutées.

- **Chapitre 3** : MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE - La méthodologie générale est décrite à travers la problématique ainsi que les questions de recherches. Les objectifs de recherche sont clairement énoncés et enfin la méthodologie générale qui met en oeuvre les objectifs de recherche est développée.

- **Chapitre 4** : ARTICLE 1 - Ce chapitre présente le premier article de journal. La méthodologie pour construire un atlas statistique de la région du disque optique est détaillée dans cet article. Pour la première fois, la variabilité des déformations dans une population saine est étudiée. L'annexe A présente un article de conférence qui détaille la méthode de segmentation du disque optique utilisée.

- **Chapitre 5** : ARTICLE 2 - Le second article de journal est présenté. Celui-ci porte sur la construction d'une nouvelle mesure clinique pour la détection du glaucome. Cette mesure améliore significativement la mesure clinique actuelle du rapport de l'excavation papillaire sur le disque optique (*cup-to-disc ratio* ou CDR). On y détaille également une nouvelle technique de segmentation de l'excavation papillaire par apprentissage profond utilisant l'atlas statistique de la région du disque optique.

- **Chapitre 6** : ARTICLE 3 - Le troisième article de journal est présenté dans ce chapitre et porte sur l'amélioration de la segmentation sémantique artères/veines et de la

représentation du réseau vasculaire de la rétine. Cette segmentation permet d'améliorer la segmentation existante et permet la formation d'une nouvelle mesure améliorant le rapport artério-veineux (AVR) utilisé actuellement. L'annexe B détaille la technique, qui a fait l'objet d'un article de conférence, utilisée pour mesurer le diamètre des vaisseaux par ajustement de modèle et montre l'impact d'ajuster le modèle en fonction de ce diamètre.

- **Chapitre 7 : DISCUSSION GÉNÉRALE** - Ce chapitre présente la discussion générale qui fait le lien entre les différents travaux en soulignant leur originalité, leurs impacts et les limitations subsistantes.

- **Chapitre 8 : CONCLUSION** - La conclusion résume les différentes contributions de cette thèse et propose de nouvelles perspectives de recherche à partir de nos travaux.

CHAPITRE 2 REVUE DE LITTÉRATURE

Modéliser les structures anatomiques de la rétine pour analyser leurs variabilités au sein d’une population saine nécessite le développement d’outils statistiques permettant de segmenter, représenter et de comparer entre elles ces structures.

Lorsque la structure anatomique d’intérêt ne varie que morphologiquement et qu’il n’y a pas de changements de topologie, la modélisation statistique peut se faire en construisant un atlas statistique qui permet d’étudier la variabilité de forme à travers des champs de déformation. Par contre, lorsque la structure est topologiquement variable comme le réseau vasculaire de la rétine, les outils mathématiques ne permettent pas de former un atlas statistique comprenant un modèle moyen ainsi que la variabilité de la structure.

Nous allons donc tout d’abord explorer la revue de littérature concernant la construction d’atlas statistiques de structures anatomiques sans variabilité topologique. Nous présentons ensuite des outils de modélisation statistique pour le réseau vasculaire. Enfin nous verrons dans le cas spécifique de la rétine, les différents défis et limitations des outils existants d’analyse de la rétine ainsi que des mesures cliniques actuelles pour la détection automatique de pathologies.

2.1 Construction d’atlas statistiques

Un atlas statistique est composé d’un ensemble de données ou attributs moyens et de leurs variabilités (Thompson and Toga, 2002). L’atlas modélise statistiquement l’ensemble d’une population. Ainsi tout comme un atlas géographique est un ensemble de cartes exposant différents paramètres économiques, géologiques, un atlas statistique d’une anatomie va décrire un modèle moyen et la variabilité de différents attributs (forme, asymétrie, ...). Un atlas statistique est construit en s’appuyant sur la grande quantité d’une population pour décrire un modèle statistique de la forme d’une anatomie.

Parmi les anatomies ayant fait l’objet d’analyse statistique, l’anatomie du cerveau a été l’objet de nombreux développements dans les algorithmes de recalage complexe et de constructions d’atlas (Rueckert et al., 2003). Il existe également des atlas statistiques pour d’autres structures du corps humain. Boisvert et al. a construit un modèle statistique des déformations de la colonne vertébrale pour améliorer le suivi et le traitement de la scoliose (Boisvert et al., 2008). Lombaert et al. a construit un atlas 3D des fibres du myocarde et a exprimé la variabilité des différentes structures du cœur (Lombaert et al., 2012) (voir Figure 2.1).

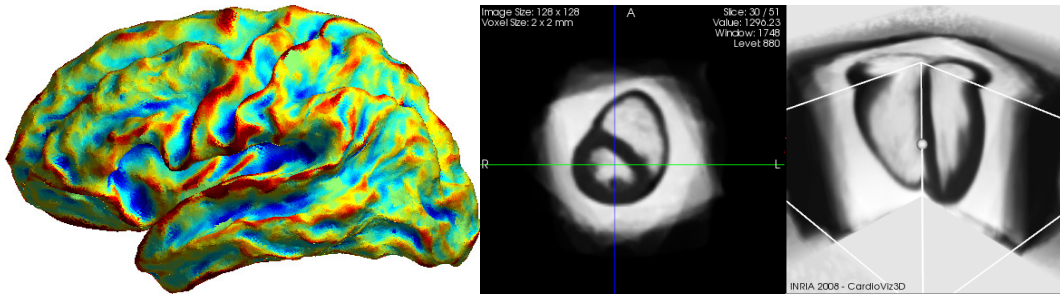


Figure 2.1 Atlas du cerveau à gauche, atlas du cœur à droite (Lombaert et al., 2012)

L'intérêt d'un atlas statistique est multiple (Thompson and Toga, 2002). Il peut servir à segmenter par recalage du modèle (Joshi et al., 2004) (voir Figure 2.2). La segmentation est alors plus robuste aux occlusions, aux changements dus aux pathologies. L'étiquetage automatique des structures de l'anatomie peut également être facilité par recalage de l'atlas sur une nouvelle donnée. Un atlas statistique permet également l'étude de la variabilité des structures au sein d'une population visée. Le but principal de ces études est d'analyser comment la structure anatomique et ses attributs varient en fonction de l'âge (étude longitudinale) (Durrleman et al., 2013), du genre, des maladies, de la modalité d'acquisition. Des cartes de variabilité pour différents attributs sont construites sur le modèle moyen (Thompson and Toga, 2002) (voir Figure 2.3). Enfin suite à cette étude de la variabilité, l'atlas statistique permet de détecter les anomalies des structures anatomiques. En obtenant la déviation d'une nouvelle anatomie au modèle moyen et en comparant avec la déviation normale, il est possible de construire une carte de probabilité d'anomalies (voir Figure 2.4) et ainsi de distinguer les patients malades éloignés du modèle.

Construire un atlas statistique fait appel à plusieurs outils et méthodes :

- Représentation : une fois les structures anatomiques d'intérêts extraites, un espace de représentation est choisi qui doit tenir compte des degrés de liberté de l'anatomie.
- Recalage : la géométrie de l'anatomie doit être recalée entre plusieurs patients
- Construction du modèle moyen : une anatomie moyenne est obtenue et constitue un repère commun où analyser les attributs statistiques de l'anatomie.
- Analyse statistique : les attributs de l'anatomie sont analysés dans le repère commun du modèle moyen pour obtenir des cartes de variabilité au sein de la population.

Nous allons décrire, dans les sections suivantes, les travaux existants pour chacun de ces outils.

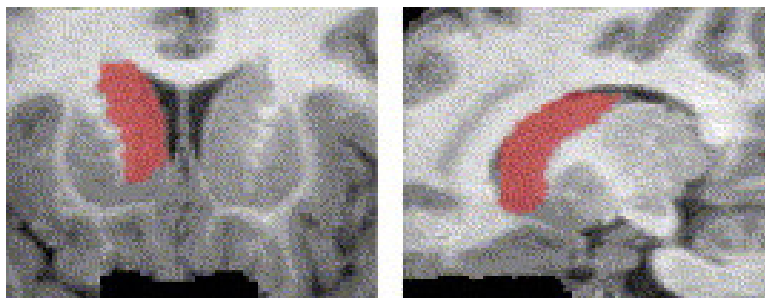


Figure 2.2 Segmentation du noyau caudé dans le cerveau par recalage de l'atlas (Joshi et al., 2004)

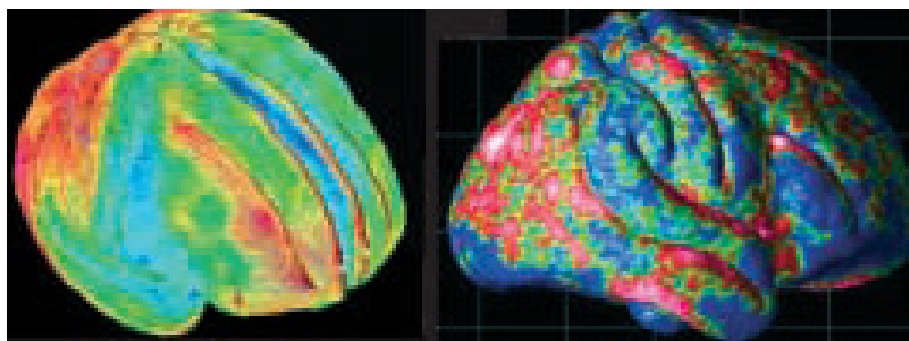


Figure 2.3 Variabilité du cortex cérébral à gauche, variabilité de la perte de matière grise à droite (Thompson and Toga, 2002).

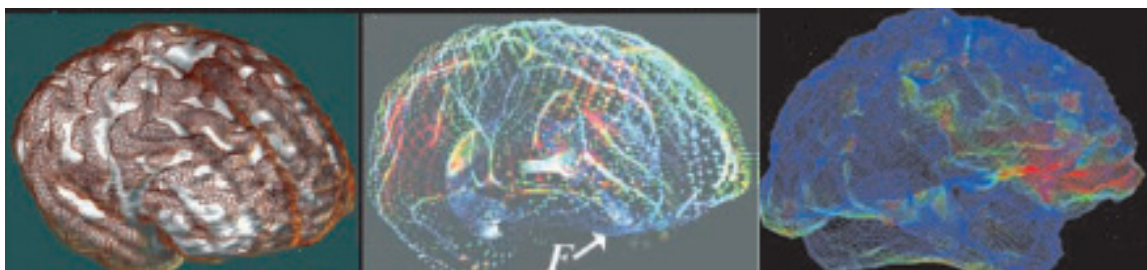


Figure 2.4 De gauche à droite : déviation au modèle moyen de l'atlas, variabilité normale, carte de probabilité d'anomalies (Thompson and Toga, 2002).

2.1.1 Représentation

Choisir un espace de représentation de l'anatomie est essentiel pour faciliter les méthodes de recalage inter-patients (Lombaert et al., 2014).

L'espace de représentation choisi peut alors être simplement l'intensité des pixels (Joshi et al., 2004) (voir Figure 2.5). C'est le cas pour les structures anatomiques qui contiennent peu de

bruit.

Lombaert choisit d'utiliser le volume segmenté du cœur comme espace de représentation afin de faciliter le recalage inter-patients (Lombaert et al., 2012) (voir Figure 2.6).

Un ensemble discrétisé de points peut représenter une forme toujours dans le but de faciliter le recalage inter-patients. Le contour du disque optique est représenté par une série de points formant un modèle de distribution par point (PDM ou Point Distribution Model) dans (Li and Chutatape, 2003) (voir Figure 2.7).

Glaunes et al. transforment les points d'intérêt du contour en une somme pondérée de Dirac (Glaunes et al.) (voir Figure 2.8).

Ces représentations sont adaptées lorsque des points d'intérêts peuvent être définis sur toutes les structures anatomiques.

Afin d'aller chercher d'autres attributs que l'intensité des pixels pour obtenir un meilleur recalage, des représentations plus complexes sont utilisées comme la représentation spectrale (Lombaert et al., 2013). Le spectre correspond aux valeurs propres du graphe laplacien, chaque pixel ou voxel étant un nœud du graphe (voir Figure 2.9).

Les représentations traditionnelles dans le cadre de la construction d'atlas statistique ne permettent pas de changements de topologies comme par exemple les branchements d'un réseau vasculaire (voir Figure 2.10).

2.1.2 Recalage

La méthode de recalage est un élément-clé pour la construction d'un atlas statistique et d'un modèle moyen. En transformant les représentations de structures anatomiques par la méthode de recalage, il est possible de former une représentation moyenne.

Le but d'un recalage (Sotiras et al., 2013) est d'estimer la transformation W de l'image source S vers l'image cible T tel qu'une énergie ou fonction objective $f(W)$ est optimisée avec :

$$f(W) = M(T, S \circ W) + R(W) \quad (2.1)$$

Où M est une mesure de similarité ou une distance entre l'image transformée $S \circ W$ et l'image cible T , R est une fonction de régularisation pour favoriser les propriétés souhaitées de W , par exemple la classe de transformations de W ou des propriétés sur la dérivée de W .

Généralement on peut écrire W comme l'application à un ensemble de points $x \in \Omega$ d'un champ de déformation u tel que $W(x) = x + u(x)$.

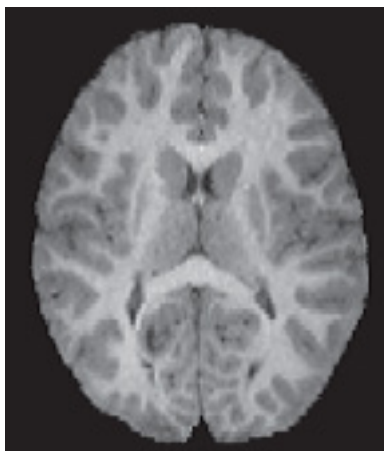


Figure 2.5 Joshi utilise directement l'intensité des pixels pour l'atlas de cerveau (Joshi et al., 2004)

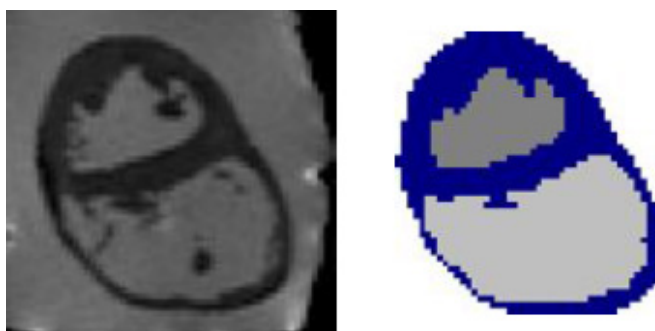


Figure 2.6 Le cœur est segmenté en 3 zones d'intérêt (Lombaert et al., 2012)



Figure 2.7 Le disque optique représenté par une série de points (Li and Chutatape, 2003).

Un algorithme de recalage est constitué d'un modèle de déformation, d'une fonction objective et d'une méthode d'optimisation.

Le modèle de déformation définit la classe de transformations du problème de recalage. Ce choix implique un compromis entre le temps d'exécution et la justesse de la description du problème. La classe de transformations peut être rigide (translation, rotation, homothétie, transformation projective) ou non-rigide. Dans un contexte médical, la transformation qui recalcule deux anatomies de deux patients est la plupart du temps une transformation non-

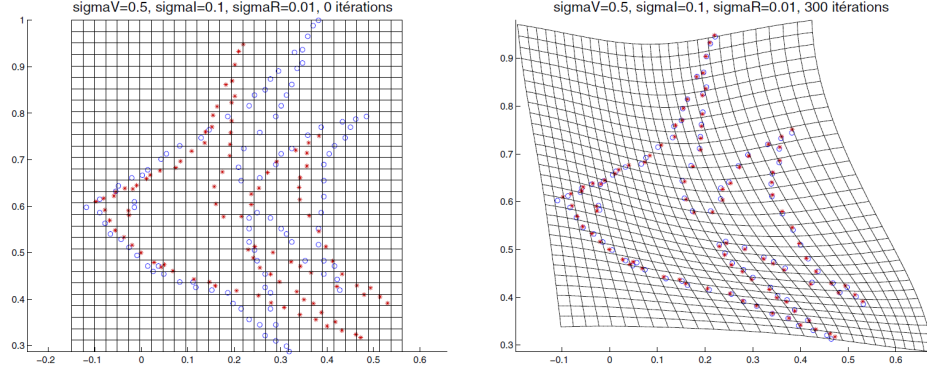


Figure 2.8 Glaunes et al. modélisent les points d'intérêt comme des diracs (Glaunes et al.).

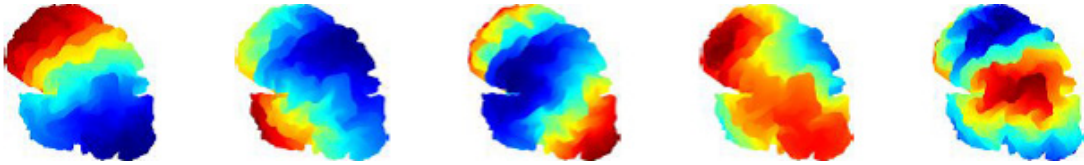


Figure 2.9 Représentation spectrale du cerveau et 3 premières valeurs propres (Lombaert et al., 2013).



Figure 2.10 Changements topologiques observés sur un réseau vasculaire

rigide. Ainsi nous allons concentrer la revue de littérature sur des modèles de déformations non-rigides.

Recalage par interpolation mathématique Seul un certain nombre de points de contrôle sont utilisés dans un recalage par interpolation pour définir la transformation complète. Ces transformations sont intéressantes lorsque le recalage dense est difficilement réalisable. Seuls les points de contrôle définissent la transformation globale et la transformation est interpolée là où le recalage dense est difficile à estimer. Il est nécessaire par contre d'avoir des appariements corrects pour ces points de contrôle.

Parmi ces techniques, les splines en plaque mince (TPS) minimisent l'énergie de courbure

à partir des appariements des points de contrôle (Bookstein, 1991) (voir Figure 2.11). La transformation est trouvée analytiquement mais n'est pas inversible et il est possible que l'espace de déformation présente des replis. De plus, la TPS n'est pas robuste aux erreurs d'appariements. Enfin la TPS a des difficultés avec les déformations locales. Plusieurs techniques existent pour résoudre les limitations de la TPS à savoir son inversibilité (Johnson and Christensen, 2001), son caractère global (Li et al., 2007a) et sa robustesse aux erreurs d'appariement (Rohr et al., 2001).

Un autre modèle de déformation utilisant les techniques d'interpolation est la classe des déformations de forme libre (*Free-Form Deformations* ou FFD). Une grille rectangulaire est déformée à l'aide de points de contrôle et d'un choix de polynômes de degré n . Dans le cas où n est égal à 3 et que les polynômes ont été bien choisis, on parle de splines cubiques et la base de ces polynômes de degré 3 est appelée B-splines cubiques (Rueckert et al., 1999) (voir Figure 2.12 et 2.13).

La préservation de la topologie n'est pas forcément respectée et Rueckert a imposé des contraintes pour rendre la transformation difféomorphique (bijective et inversible) en réduisant le déplacement des points de contrôle pour éviter les replis (Rueckert et al., 2006).

Recalage par modèle physique de déformation Au contraire du recalage par interpolation, le recalage par modèle physique est dense. Plusieurs modèles existent pour décrire l'évolution du champ de déformation. Le champ de vitesse v suit une loi physique décrite par l'équation des fluides de Navier-Stokes (Christensen et al., 1996) :

$$\mu \nabla^2 v + (\mu + \lambda) \nabla(\nabla v) + F = 0 \quad (2.2)$$

Ici F est le champ de force guidé par la fonction objective. Ce champ cherche à rendre similaire l'image cible et l'image transformée. Le premier terme contraint la déformation à être spatialement continue, le second terme permet le changement de taille ou de volume des structures à recaler. On peut relier le champ de déplacement au champ de vitesse par l'équation de dérivation suivante :

$$v(x, t) = \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} + \nabla u(x, t) v(x, t) \quad (2.3)$$

Le champ de déformation peut également suivre un modèle de diffusion. Dans ce cas, le champ de déformation évolue selon l'équation suivante :

$$\delta u + F = 0 \quad (2.4)$$

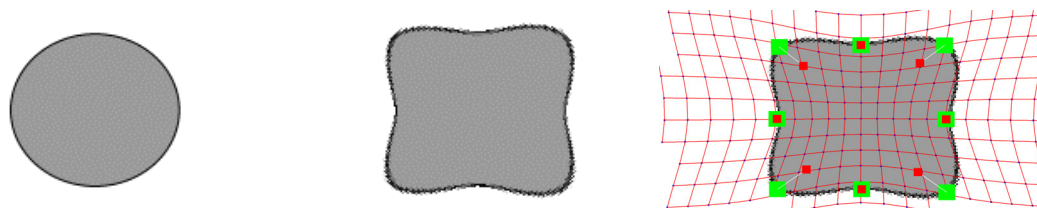


Figure 2.11 de gauche à droite : l'image source, l'image cible, le champ de déformation obtenue par TPS

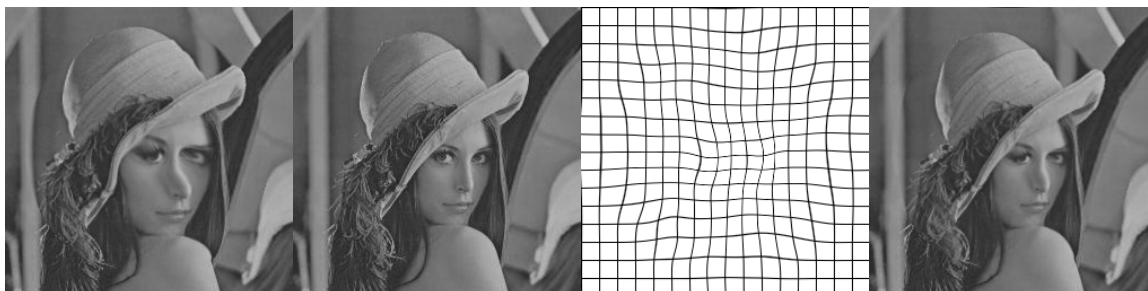


Figure 2.12 de gauche à droite : l'image source, l'image cible, le champ de déformation obtenu par B-Splines, l'image source transformée

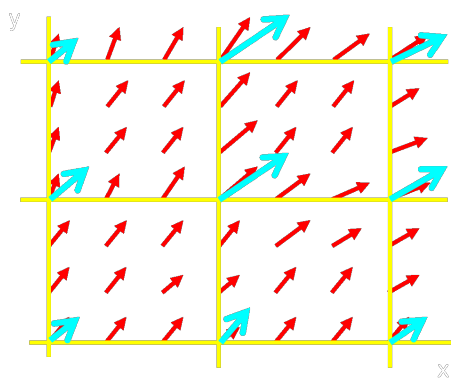


Figure 2.13 Interpolation des vecteurs de déplacement aux points de contrôle en utilisant des splines bicubiques

Au lieu d'être attirée par des forces comme pour un contour actif, l'image déformée diffuse vers l'image cible à l'aide d'effecteurs qu'on appelle démons par analogie avec les démons de Maxwell (voir Figure 2.14).

Les démons sont associés le plus souvent à chaque pixel de l'image mais peuvent également être disposés sur une grille régulière ou encore sur les contours de l'image cible. Chaque démon contient une information de position, d'intensité et de gradient. Le principe pour trouver la

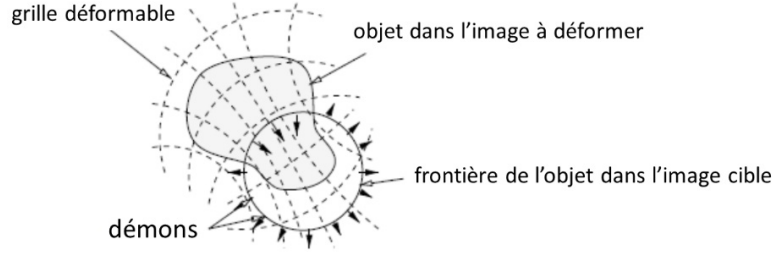


Figure 2.14 Concept des démons

transformation est d'itérer entre l'estimation des forces pour chaque démon et donc du champ de déplacement et la régularisation du champ de déplacement (Thirion, 1998).

Dans le contexte d'atlas statistique, il est nécessaire que la transformation soit inversible et bijective pour pouvoir calculer des statistiques sur ces transformations et pour que la transformation soit réaliste. Un difféomorphisme est un recalage bijectif et inversible, c'est-à-dire que chaque pixel de l'image source est transporté vers un pixel de l'image cible. Le recalage par démons de Thirion n'est pas garanti d'être difféomorphique.

Il existe des méthodes de recalage qui garantissent la propriété de difféomorphisme. Les difféomorphismes à large déformation (LDDMM pour *Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping*) permettent de considérer un champ de vitesse qui évolue avec le temps (Beg et al., 2005).

LDDMM consiste à minimiser l'énergie suivante par une descente de gradient (Risser et al., 2011) :

$$E(v(x, t)) = \int_0^1 \frac{1}{2} \|v(x, t)\|^2 dt + \frac{1}{2} \text{Sim}(T, S \circ u) \quad (2.5)$$

Les LDDMM ont une complexité plus forte et la descente de gradient converge lentement (Ashburner, 2007).

En modifiant itérativement le champ de vitesse plutôt que le champ de déformation et en posant $u(x) = \exp(v(x))$, Vercauteren et al. proposent un algorithme de type Démons appelé Log-Demons avec un champ de déformation résultant difféomorphique (Vercauteren et al., 2007) (voir Figure 2.15). L'exponentielle du champ de vitesse est calculée en utilisant la méthode *Scaling and Squaring* qui permet de calculer l'exponentielle d'une matrice (Higham, 2009).

L'étape suivante de régularisation consiste à lisser le champ de déformation ou le champ de vitesse et ainsi de diffuser les déformations locales. Généralement, un noyau gaussien est utilisé mais il est possible d'utiliser des procédures de régularisation plus complexes (Cachier

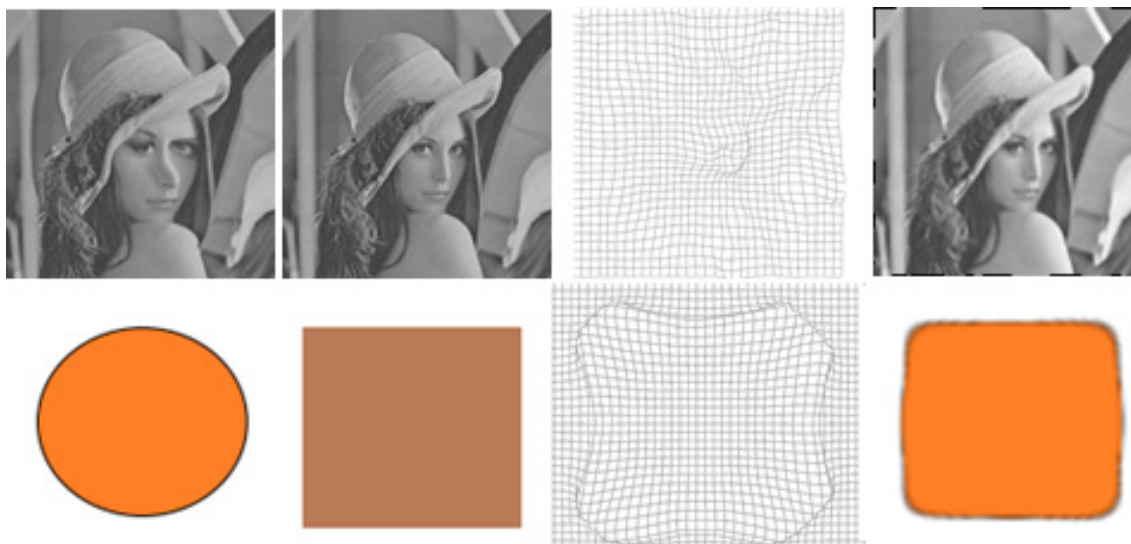


Figure 2.15 Log-Demons pour deux couples d'images source et cible. De gauche à droite : l'image source, l'image cible, le difféomorphisme obtenu par Log-Demons, l'image source transformée

and Ayache, 2001).

Les difféomorphismes de type log-demons jouissent d'une complexité plus faible mais ne peuvent pas atteindre des déformations importantes. Modifier la mesure de similarité vers une similarité spectrale permet de faire correspondre des points éloignés dans le domaine spatial et ainsi atteindre de plus grandes déformations (Lombaert et al., 2014).

2.1.3 Construction d'un modèle moyen

Soit un ensemble d'images représentant une anatomie, la construction d'atlas consiste à trouver un modèle moyen de cet ensemble d'images. Il est important de préciser que l'on peut considérer deux moyennes, les moyennes d'intensité ou les moyennes de formes (géométriques). Pour une anatomie quelconque, on commence généralement par trouver la moyenne géométrique au sens de la déformation (Avants and Gee, 2004) avant de calculer la moyenne des intensités. L'objectif de cette étape est de trouver un modèle le moins biaisé possible, c'est-à-dire invariant aux données d'entrée et à leur ordre.

Modèle moyen biaisé On peut choisir un exemplaire de la base comme modèle de référence sur lequel on va recaler tous les autres exemplaires pour avoir un repère commun. Si l'exemplaire choisi est peu représentatif ou un cas extrême de la population, l'atlas ne sera pas représentatif. Il est possible de choisir l'exemplaire de la base qui est le plus proche de

la moyenne (Park et al., 2005). Un recalage TPS entre toutes les images de la base permet d'obtenir une distance entre tous les éléments de la base, ici l'énergie de courbure de la TPS. Pour trouver l'exemplaire le plus proche de la moyenne, un positionnement multidimensionnel (*Multidimensional Scaling* ou MDS) est réalisé en utilisant l'énergie de la transformation comme distance entre deux exemplaires.

Modèle non biaisé L'idée est de construire un modèle moyen indépendant de la base. Généralement les méthodes de construction de modèle moyen non biaisé convergent itérativement vers un modèle moyen. Le modèle moyen linéaire consiste en la moyenne linéaire des champs de déplacement u_i d'une représentation x_0 aux autres représentations x_i :

$$\bar{u} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N u_i \quad (2.6)$$

La moyenne euclidienne, dans le cas d'une déformation non linéaire, n'est pas valide car l'opération de base dans l'espace des champs de déformations est la composition et non l'addition (Avants and Gee, 2004) (voir Figure 2.16 et 2.17). Une moyenne géodésique doit être considérée. Avants et al. moyennent itérativement des champs de vitesse non stationnaire en suivant les géodésiques de tous les éléments vers la moyenne.

Joshi et al. font de même en minimisant la différence des éléments à la moyenne dans l'espace des difféomorphismes qui est une variété Riemanienne. Le modèle moyen évolue alors sur une géodésique et converge vers la moyenne géodésique (Joshi et al., 2004).

Guimond et al. ont formulé une méthode itérative de construction du modèle moyen partant d'une référence initiale appartenant à la base (Guimond et al., 2000). Cette méthode consiste à mettre à jour itérativement une référence initiale I_{ref} en appliquant la somme des transformations inverses ce qui pousse la référence vers le barycentre \bar{I} des images I_i au sens de la déformation :

$$\bar{I} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i \circ u_{I_i \rightarrow I_{ref}} \circ u_{I_{ref} \rightarrow \bar{I}} \quad (2.7)$$

Il a été montré que le modèle moyen résultant est indépendant du choix de la référence initiale (voir Figure 2.18).

2.1.4 Analyse statistique

Une fois le modèle moyen construit, l'intérêt d'un atlas statistique est de pouvoir effectuer des statistiques sur différents attributs dans le repère commun défini par le modèle moyen.



Figure 2.16 de gauche à droite : l'image cible, l'image source, l'image transformée par LDDMM, le champ de déformation résultant (Avants and Gee, 2004).

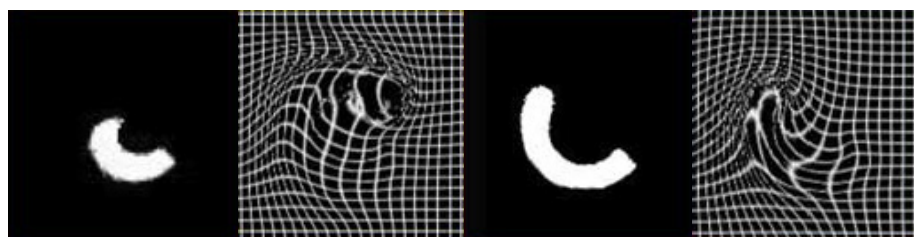


Figure 2.17 de gauche à droite : la moyenne euclidienne de l'image, le champ de déformation moyen correspondant, la moyenne géodésique et le champ de déformation moyen correspondant (Avants and Gee, 2004). On voit que la moyenne géodésique contrairement à la moyenne euclidienne correspond à la déformation naturelle de la structure

Les moyennes euclidiennes de champs de déformations ne sont pas forcément inversibles (Avants and Gee, 2004) et il n'est pas possible d'appliquer les outils classiques comme l'analyse en composantes principales pour les difféomorphismes (voir Figure 2.19).

Rumpf et al. extraient les principaux modes de déformations d'une forme en appliquant des principes physiques de déformations élastiques. L'analyse en composantes principales est réalisée sur des contraintes élastiques. Ces contraintes élastiques sont analogues au champ de vitesse dans les méthodes riemanniennes.

L'analyse en composantes principales peut être adaptée sur les variétés en considérant les distances propres à la variété au lieu des distances euclidiennes (Fletcher et al., 2004).

Arsigny et al. proposent d'effectuer les statistiques dans l'espace tangent de la variété riemannienne des difféomorphismes (Arsigny et al., 2006). Un difféomorphisme peut alors s'écrire comme une exponentielle d'un élément de l'espace tangent. Cet espace tangent correspond exactement au champ de vitesse. Ainsi, on peut définir une distance entre deux difféomorphismes en calculant la distance euclidienne dans l'espace tangent via le logarithme des champs de déformations (voir Figure 2.19 et 2.20). La moyenne dans cet espace tangent est appelée log-euclidienne.

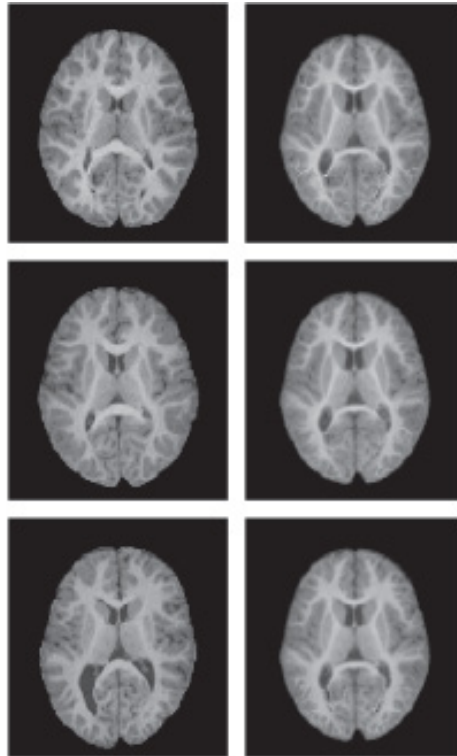


Figure 2.18 Quelle que soit la référence initiale choisie, le modèle moyen résultant est identique (Guimond et al., 2000).



Figure 2.19 Recalage d'un patch sur une forme de C. Au milieu la moyenne euclidienne, à droite la moyenne log-euclidienne (Avants et al., 2006)

Le logarithme est défini pour des difféomorphismes proches de l'identité ; en pratique cette limitation n'affecte que les déformations très larges. La distance log-euclidienne entre deux difféomorphismes s'écrit alors ainsi :

$$d(u_1, u_2) = \|\log u_2 - \log u_1\| \quad (2.8)$$

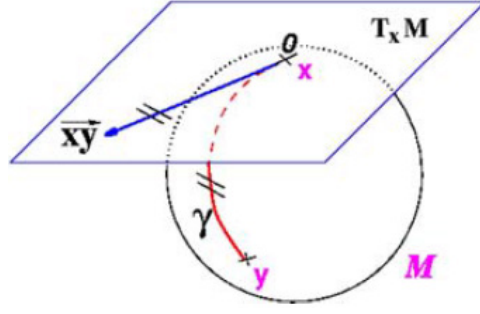


Figure 2.20 La géodésique partant de x à y est une ligne droite dans l'espace tangent $\vec{xy} = \log_x(y) = v$ (Arsigny et al., 2006).

De plus la moyenne log-euclidienne de difféomorphismes s'écrit :

$$\bar{u} = \exp \sum_i^n \log u_i \quad (2.9)$$

On peut ainsi utiliser tous les outils statistiques euclidiens comme l'analyse en composantes principales dans l'espace tangent. Le même cadre peut être utilisé pour calculer des statistiques sur des tenseurs (Lombaert et al., 2012).

2.2 Modélisation statistique de réseaux vasculaires

Un réseau vasculaire est une structure anatomique avec une topologie variable. Le cadre mathématique pour effectuer des statistiques sur les arbres vasculaires est encore limité et il n'est pas possible de construire rigoureusement un atlas statistique. Par ailleurs, il existe des travaux ayant exploré des modélisations statistiques des vaisseaux.

Chillet et al. décrit une méthode de formation d'un modèle vasculaire pour le cerveau et le foie afin de détecter les vaisseaux anormaux (Chillet et al., 2003). Feragen et al. a récemment construit un modèle statistique des voies respiratoires (Feragen et al., 2013a) (voir Figure 2.21). La même méthode a été déclinée pour construire un modèle des artères coronaires (Medrano-Gracia et al., 2014) (voir Figure 2.22).

Comme dans la section précédente sur la construction d'atlas statistique, nous allons explorer les différents outils existants à commencer par l'espace de représentation utilisé pour le réseau vasculaire.

vasculaire ou arbre pulmonaire).

Représenter un réseau vasculaire ou toute autre structure d'arbre naturel permet de faciliter la segmentation (Martinez-Perez et al., 2007) ou encore de rendre plus robuste l'étiquetage de régions, en particulier étiqueter sémantiquement le réseau vasculaire en artères et veines (Niemeijer et al., 2011; Eppenhof et al., 2015; Dashtbozorg et al., 2014; Nardelli et al., 2017) (voir Figure 2.23).

Cette représentation permet d'associer aux branches du réseau vasculaire des attributs à analyser statistiquement pour caractériser les propriétés intrinsèques du système vasculaire de la rétine.

Parmi les attributs souvent représentés pour un réseau vasculaire, on trouve la distinction artère/veine (Miri et al., 2017), le diamètre (Lowell et al., 2004a) ou l'orientation (Passat et al., 2006).

2.2.2 Analyse statistique du réseau vasculaire

La plupart des approches d'analyse statistique du réseau vasculaire permettent de construire un atlas probabiliste de plusieurs attributs du réseau vasculaire comme la densité (Cool et al., 2003; Shahzad et al., 2010), le diamètre ou l'orientation des vaisseaux (Passat et al., 2006). La densité probabiliste des vaisseaux est simplement la moyenne des pixels ou voxels de l'image 2D ou 3D après recalage sur le modèle moyen d'un atlas statistique préalablement obtenu. Le recalage pour obtenir ces atlas est effectué sur les tissus de l'anatomie après recalage non-rigide. Cette modélisation probabiliste permet de dire quelle est la probabilité d'avoir un vaisseau avec un certain diamètre et une certaine orientation (Passat et al., 2006) à un endroit spécifique de l'anatomie dans le repère commun de l'atlas statistique. Cependant dans une zone avec de forts changements topologiques, la probabilité d'avoir un vaisseau risque d'être faible et les autres attributs d'orientation et de diamètre risquent d'être erronés.

Plusieurs travaux ont tenté de remédier à ce problème en proposant de trouver une moyenne dans l'espace des graphes directement.

Les graphes représentent efficacement les relations structurelles, c'est-à-dire qu'ils permettent d'explicitier les relations entre différentes parties de l'objet représenté. Bien que les arbres et les graphes en général offrent une abstraction structurelle riche et flexible, il est complexe d'utiliser les outils statistiques existants dans un espace vectoriel. Une des possibilités est de projeter l'espace des graphes dans un espace vectoriel si possible euclidien (avec un produit scalaire). Une fois dans l'espace euclidien, tous les outils statistiques comme la moyenne, la variance, l'analyse en composantes principales sont disponibles. Cela ouvre également la

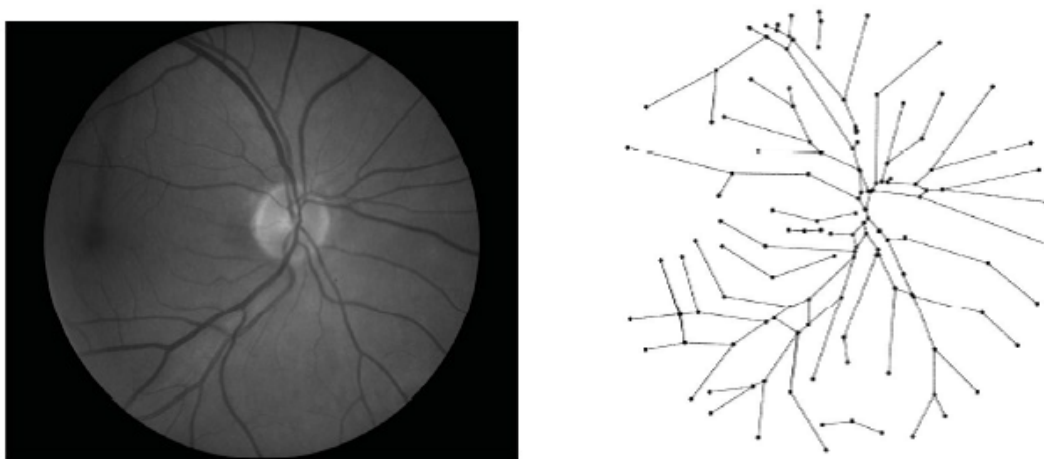


Figure 2.23 Représentation du réseau vasculaire par un arbre (Dashtbozorg et al., 2014)

possibilité d'utiliser les techniques d'apprentissage automatique.

Riesen et al. ont proposé une méthode pour transformer un graphe en un vecteur (Riesen et al., 2007) à l'aide de prototypes préalablement sélectionnés.

Pour un graphe, le vecteur résultant correspond à la distance d'édition entre chaque graphe prototype.

Ferrer et al. se basent sur le travail de Riesen et al. en ajoutant une étape pour calculer une approximation du graphe médian généralisé (voir Figure 2.24). Le graphe médian n'est pas nécessairement un des exemplaires de l'ensemble des graphes et est un meilleur représentant de ce même ensemble (Ferrer et al., 2010).

Le graphe correspondant à cette médiane euclidienne est calculé comme un graphe moyen pondéré introduit par Bunke (Bunke and Günter, 2001) (voir Figure 2.25). Ce graphe moyen pondéré G_{median} est obtenu par interpolation des 3 graphes G_1 , G_2 et G_3 les plus proches de la médiane euclidienne dans l'espace vectoriel projeté.

Le graphe médian permet de représenter l'ensemble et peut être utilisé à des fins de classifications entre formes.

Enfin, une méthode de projection d'un arbre plus performante que le plongement multidimensionnel consiste à écrire tout arbre comme un sous-élément d'une union d'arbres. Le super-arbre contenant l'ensemble des arbres, il est possible de représenter chaque arbre en associant un vecteur correspondant aux nœuds appariés sur le super-arbre (Torsello and Hancock, 2007) (voir Figure 2.26). Une analyse en composantes principales est ensuite effectuée. Les résultats de classification sur 25 formes surpassent un positionnement multidimensionnel

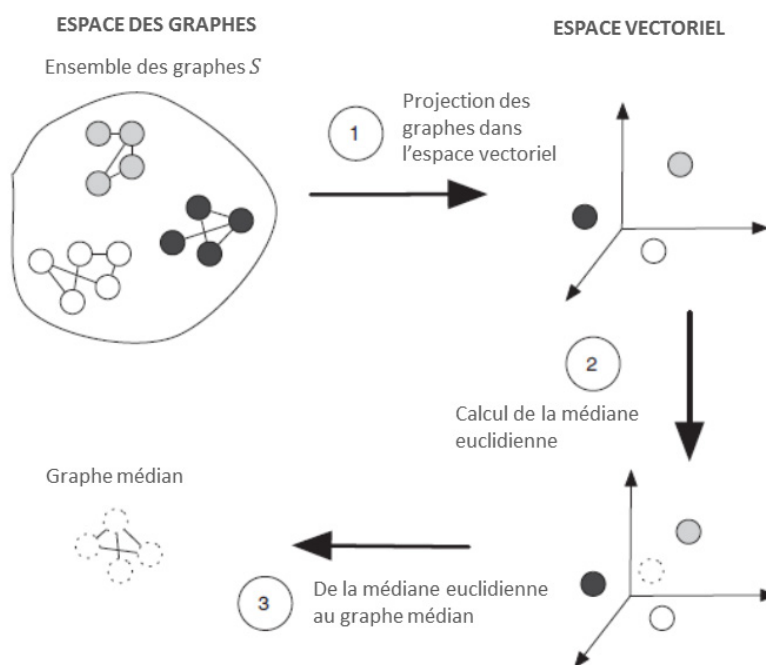


Figure 2.24 Illustration de la méthode de Ferrer adaptée de (Ferrer et al., 2010)

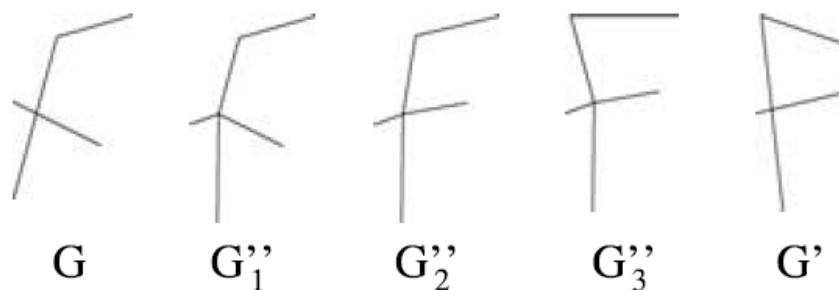


Figure 2.25 Exemple de 3 moyennes pondérés entre deux graphes G et G' (Bunke and Günter, 2001).

par distance d'édition. Du fait de la méthode de construction du super-arbre, la méthode ne réussit pas à s'en sortir avec un nombre important de classes de formes. Par contre, l'union d'arbres est efficace pour capturer les variations au sein d'une classe (voir Figure 2.27)). Avec la même idée de trouver un arbre commun pour l'ensemble d'une population, Lascano et al. a proposé d'extraire le graphe commun des connexions neuronales communes au sein d'une population (Lascano et al., 2017).

Au lieu de trouver un arbre commun qui a tendance à simplifier la topologie moyenne, Feragen

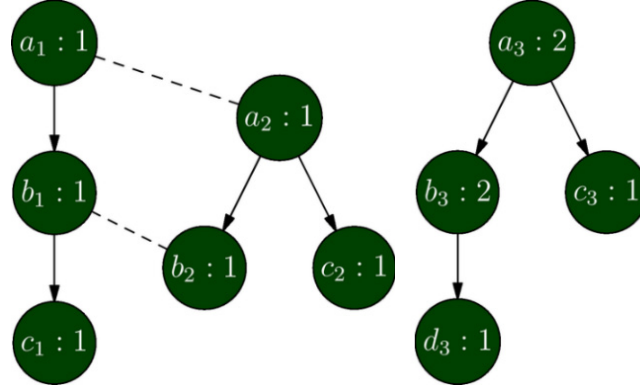


Figure 2.26 A gauche deux arbres pondérés appariés ; à droite leur union. Le vecteur du premier arbre dans l'espace projeté est $(2,2,0,1)$ et le vecteur du deuxième est $(2,2,1,0)$

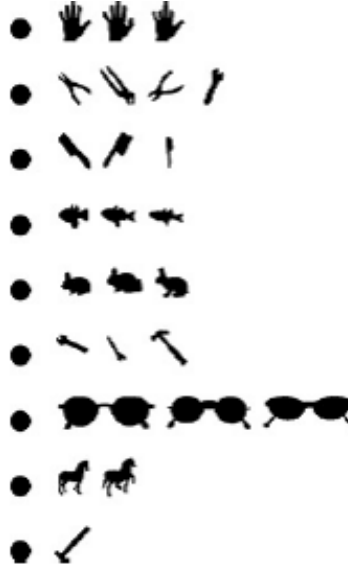


Figure 2.27 Résultat du partitionnement de données pour plusieurs formes (Torsello et al., 2007)

et al. proposent de trouver l'arbre moyen sur une population (Feragen et al., 2013a) en définissant un espace des arbres associé à une métrique distance quotient euclidienne (QED) (Feragen et al., 2011a) (voir Figure 2.28). Cette métrique permet la formation de la géodésique déformant un arbre vers un autre et la formation d'un arbre moyen.

Feragen et al. proposent d'utiliser les approximations de Birkhoff (*Birkhoff curve shortening*) et du point médian pondéré (voir Figure 2.29) pour construire cet arbre moyen. Ils montrent que ces approximations biaisées (dépendantes à priori de l'ordre des données) convergent vers la bonne moyenne (voir Figure 2.30).

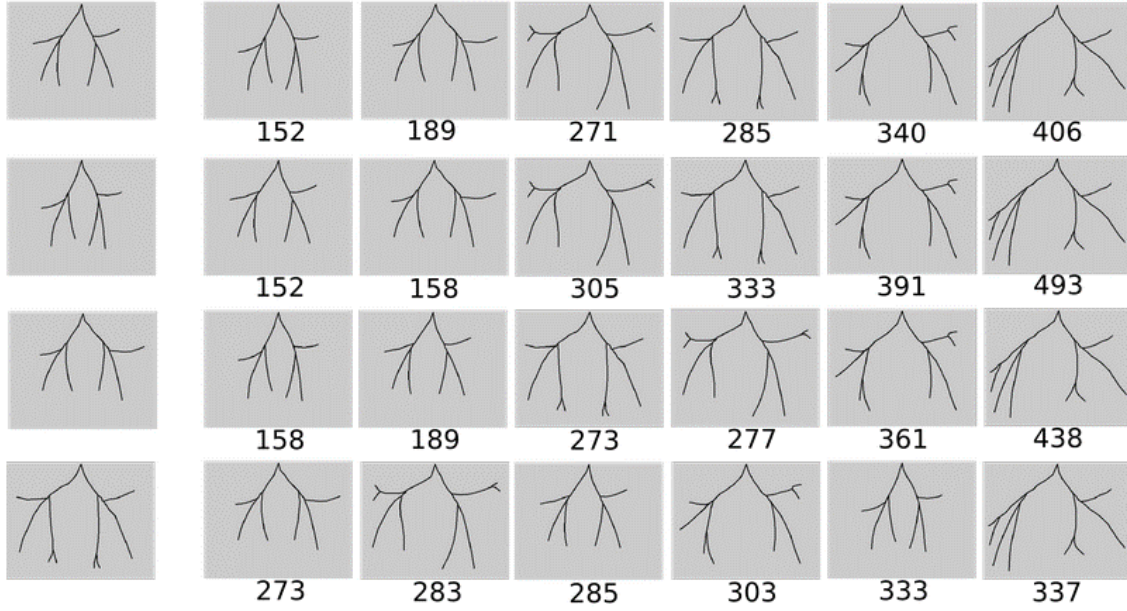


Figure 2.28 Exemple de distance quotient euclidienne (Feragen et al., 2011a).

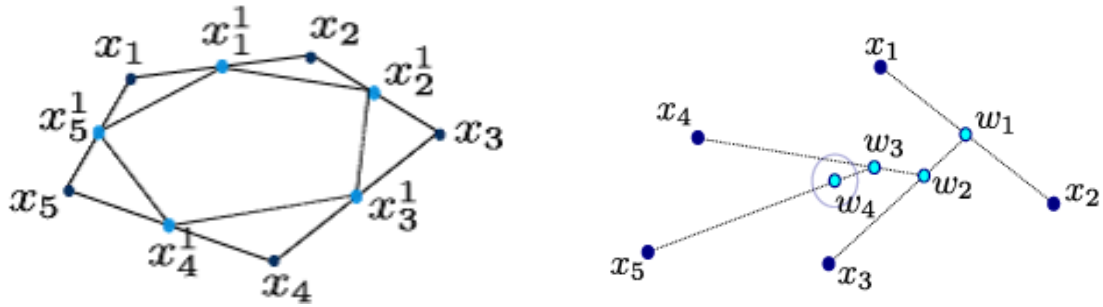


Figure 2.29 Techniques d'approximations de la moyenne applicable à l'espace des arbres géométriques. A gauche l'approximation de Birkhoff, à droite le point médian pondéré évoluant de w_1 à w_4 (Feragen et al., 2011a).

Au contraire des travaux sur la modélisation probabiliste, ces méthodes de graphe sont souvent NP-Complet et nécessitent l'utilisation d'heuristiques (Lascano et al., 2017; Feragen, 2012). Pour pallier l'impossibilité de construire une moyenne d'arbres vasculaires dans un temps raisonnable, Owen et al. trouvent la géodésique entre deux arbres en temps polynomial pour les arbres dont les feuilles sont étiquetées (Owen and Provan, 2011) ce qui est le cas par exemple pour l'arbre pulmonaire (Feragen et al., 2014) ou l'arbre coronarien (Medrano-Gracia et al., 2014).

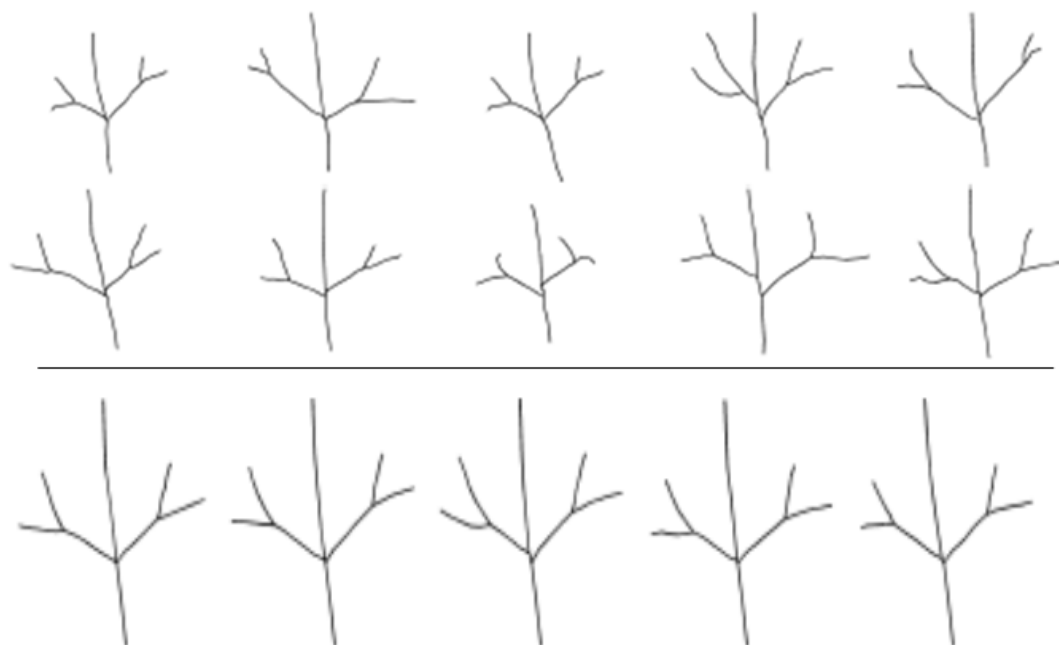


Figure 2.30 les 10 exemplaires de la base et 5 moyennes en bas obtenues avec 5 ordres de bases différents. On voit que les modèles moyens résultants sont identiques (Feragen et al., 2011a).

2.3 Analyse de la rétine pour la détection de pathologies oculaires et vasculaires

Après avoir présenté la revue de littérature pour la modélisation statistique de structures anatomiques, nous allons ici nous concentrer sur les techniques d'analyse des images de la rétine pour la détection de pathologies. Les travaux portant sur la modélisation statistique de la rétine terminent cette section.

2.3.1 Segmentation automatique des structures anatomiques de la rétine

Les outils de modélisation statistique permettent la formation de nouvelles mesures statistiques. Dans le contexte de diagnostic automatique, la première étape est d'extraire automatiquement les structures anatomiques de la rétine. La segmentation automatique des structures anatomiques de la rétine a fait l'objet de multiples travaux dans la littérature et notamment pour les trois principales structures d'intérêt : le disque optique, le réseau vasculaire et la macula.

Nous allons présenter les techniques existantes de segmentation du disque optique et du réseau vasculaire ainsi que les techniques liées aux développements récents dans le domaine

de l'apprentissage profond.

Segmentation du disque optique

Le plus souvent, l'extraction de la région du disque optique se fait en deux étapes : localisation de la zone d'intérêt puis segmentation du contour du disque optique.

Localisation du disque optique Nous allons en premier lieu présenter les méthodes qui utilisent les caractéristiques propres au disque optique puis ensuite présenter les méthodes qui introduisent de l'information *a priori* sur l'organisation spatiale dans l'image de rétine.

Méthodes utilisant les caractéristiques propres de l'anatomie

Le disque optique est une région qui se caractérise par une zone claire. La lumière n'est capturée par aucun photorécepteur à cet endroit et donc sur l'image de fond d'œil, le disque optique correspond à une zone où l'intensité est très forte. Walter réalise un simple seuillage sur l'image de luminance. La plus grande composante connexe est sélectionnée et son centroïde permet la localisation du disque optique (Walter and Klein, 2001).

Lorsque le contraste entre le disque optique et le fond n'est pas suffisant, le simple seuillage ne fonctionne plus et cela mène à de fausses détections.

Dans la région du disque optique, on trouve à la fois les zones les plus claires et les zones les plus sombres (larges vaisseaux). Aquino et al. calculent au sein d'une fenêtre de taille définie la différence entre le maximum et le minimum d'intensité pour chaque pixel de l'image (Aquino et al., 2010). Le disque optique est localisé au maximum global de l'image sur les différences obtenues.

De façon similaire, il est possible de calculer la variance au sein d'une fenêtre (Sinthanayothin et al., 1999) (voir Figure 2.31). Ce type de méthode peut causer de mauvaises détections lorsque la rétine est transparente ou lorsque la rétine présente des anomalies pathologiques.

Le disque optique se caractérise également par une zone circulaire. Si les frontières sont détectées dans l'image, on peut trouver les formes circulaires en appliquant une transformée de Hough (Aquino et al., 2010) (voir Figure 2.32).

Une autre technique similaire consiste à calculer une transformée en symétrie radiale (*Fast Radial Symmetry Transform*). Cette technique permet de détecter les symétries radiales dans une image (Trucco et al., 2013) (voir Figure 2.33).

Méthodes utilisant l'organisation spatiale de l'anatomie

Il existe un lien spatial entre le disque optique et la macula :

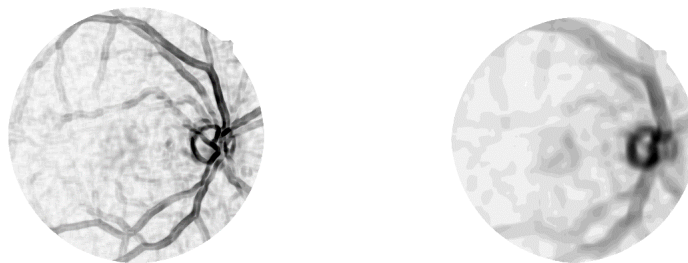


Figure 2.31 Cartes de variance (Aquino et al., 2010) et (Sinthanayothin et al., 1999)

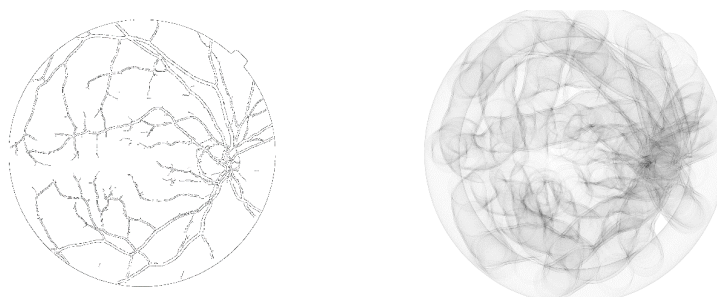


Figure 2.32 Transformée de Hough circulaire à droite à partir des gradients du réseau vasculaire à gauche.

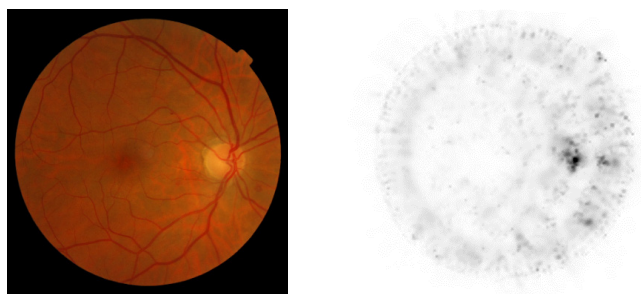


Figure 2.33 Carte de symétrie radiale à droite à partir du fond d'oeil à gauche.

- De par les degrés de liberté du mouvement de l'œil, la macula et le disque optique sont alignés avec un angle compris entre -30 degrés et $+30$ degrés.
- Le disque optique est situé à environ 2.5 fois le diamètre du disque optique de la macula. Plusieurs régions d'intérêt peuvent être définies pour traduire ces deux caractéristiques (voir Figure 2.34) (Veras et al., 2013).

Le disque optique et la macula se trouvent sur l'axe de symétrie du réseau vasculaire (Tobin et al., 2007). L'origine de cette parabole est le disque optique, les points de la parabole, les deux branches principales. La macula est alors placée sur l'axe de symétrie à 2.5 fois le

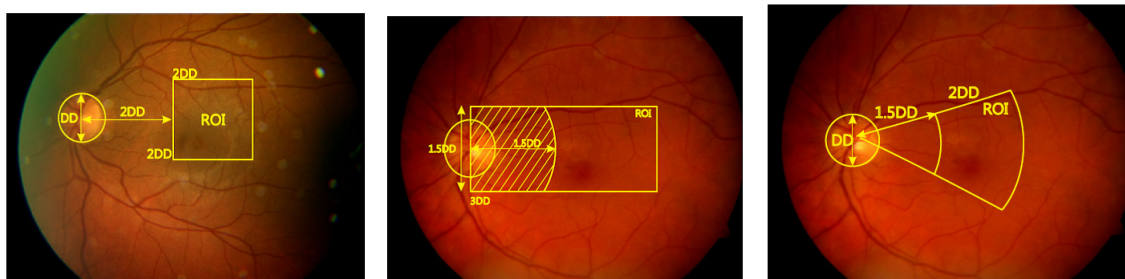


Figure 2.34 Exemples de détermination de la ROI (Veras et al., 2013).

diamètre du disque optique. La détection de la parabole peut également restreindre la zone de recherche de la macula (Huiqi and Chutatape, 2004).

Une autre caractéristique spatiale pour détecter le disque optique est de considérer que le disque optique est la zone de convergence des vaisseaux.

Hoover et al. introduisent la notion de convergence floue. Chaque segment du réseau vasculaire est tourné autour de son axe pour introduire du flou (voir Figure 2.35) (Hoover and Goldbaum, 2003).

Une autre méthode pour mesurer la probabilité de convergence dans une zone est de calculer l'entropie des directions des vaisseaux dans une zone donnée (Mendonca et al., 2013).

S'il n'y a qu'une direction, l'entropie sera nulle. L'entropie sera maximale lorsque les probabilités pour chaque direction sont égales. Ainsi, l'entropie va représenter pour chaque pixel la probabilité de convergence des vaisseaux.

Extraction du contour du disque optique Les méthodes d'extraction du contour permettent de segmenter le disque optique dans la zone localisée par les méthodes précédentes. Les techniques classiques se divisent en 4 classes : basées sur le gradient d'intensité, basées sur les régions, par contours actifs et enfin par classification.

Aquino et al. utilisent une transformée de Hough circulaire sur l'image des gradients pour déterminer le cercle le plus probable (Aquino et al., 2010) (voir Figure 2.36). Deux problèmes peuvent survenir en utilisant cette technique : a) en cas de faible contraste, le pic de la transformée de Hough circulaire peut être faux à cause des faibles informations de gradients ; b) l'approximation du cercle ne peut pas mener à des résultats précis, la forme du disque optique est souvent elliptique.

Parmi les méthodes basées sur les régions, la segmentation par ligne de partage des eaux (*Watershed*) (Roerdink and Meijster, 2000) est appliquée sur l'image de gradient (Morales

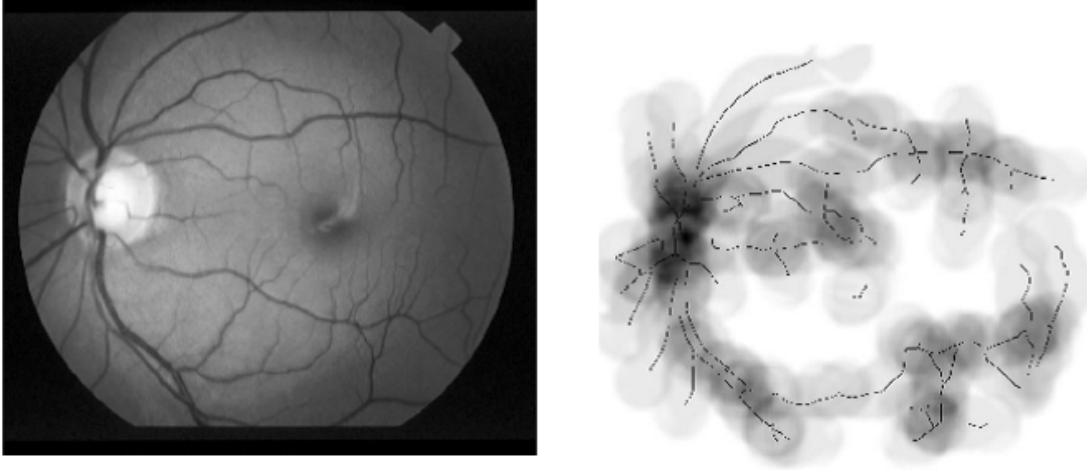


Figure 2.35 Carte de convergence floue à droite provenant du fond d'oeil à gauche.

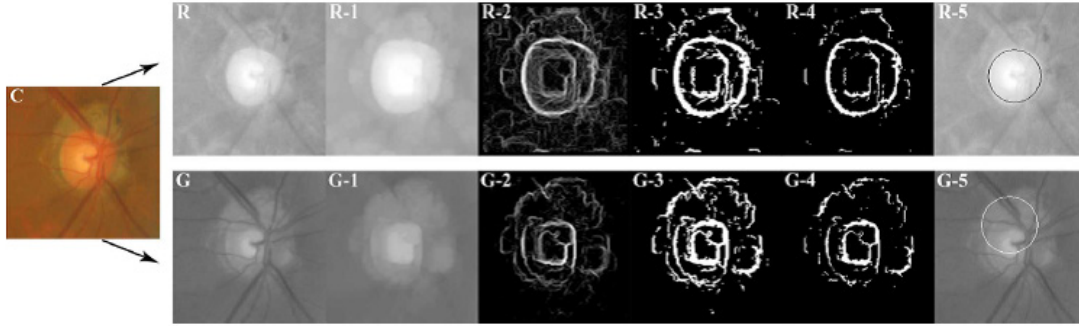


Figure 2.36 R= canal rouge, G=canal vert, RG-1 ; après fermeture morphologique, RG-2-3-4 : gradient, puis binarisation RG-5 : résultat de l'approximation de Hough (Aquino et al., 2010)

et al., 2013). La technique pose problème en cas de faible contraste (Walter and Klein, 2001).

Dans les méthodes à base de contours actifs, un contour initial se déforme vers le bon contour en minimisant une énergie. Le contour actif peut être défini comme une courbe paramétrique dans le plan de l'image $\mathbf{x}(s, t) = [x(s, t)y(s, t)]^T$ où s représente la position sur la courbe comprise entre 0 et 1 et t le temps.

Cette énergie E_{snake} qu'il faut minimiser peut s'écrire de la façon suivante (Kass et al., 1988) :

$$E_{snake} = \int_0^1 [E_{int}(\mathbf{x}(s, t)) + E_{ext}(\mathbf{x}(s, t))] ds \quad (2.10)$$

où $E_{int}(\mathbf{x})$ représente les forces internes de la courbe (courbure et élasticité) et $E_{ext}(\mathbf{x})$ les forces externes à la courbe guidant le contour actif le plus souvent vers les pixels où le gradient

est fort. Ainsi $E_{ext}(\mathbf{x})$ peut s'écrire ainsi :

$$E_{ext}(\mathbf{x}) = -|\nabla I(\mathbf{x})|^2 \quad (2.11)$$

où I est l'image convoluée au préalable avec un filtre gaussien.

Mendels et al. font évoluer un contour actif guidé par un champ de vecteur gradient après avoir supprimé les vaisseaux dans le disque optique par une opération morphologique de fermeture sur l'image en niveaux de gris (Mendels et al., 1999). Les forces externes toujours guidées par le champ de vecteur gradient, Yu et al. utilisent une méthode de level-set pour segmenter le disque optique (Yu et al., 2012) (voir Figure 2.37).

Enfin, des approches par classification ont été utilisées par Cheng et al. (Cheng et al., 2013). Les pixels sont alors regroupés en superpixels et une machine à vecteurs de support est entraînée (voir Figure 2.38).

Les performances obtenues ont une précision acceptable sur les images de fond d'œil de bonne qualité et de patients sains. Le taux de recouvrement correspond au rapport entre l'intersection entre le disque optique segmenté automatiquement et la vérité-terrain sur l'union des deux.

Extraction du contour de l'excavation papillaire ou *cup* L'excavation papillaire est plus difficile à segmenter, les contours étant souvent plus flous ou peu contrastés (Liu et al., 2009; Cheng et al., 2013) (voir Figure 2.39).

La plupart des études utilisent des caractéristiques d'intensités :

- soit pour guider des contours actifs ou des méthodes de surfaces de niveau (*level-set*)
- soit pour entraîner un classifieur, par exemple une machine à vecteurs de support (Cheng et al., 2013) ou une représentation par dictionnaire (Xu et al., 2013)
- soit détecter des caractéristiques extrinsèques à l'excavation papillaire comme la courbure des vaisseaux (Wong et al.; Joshi et al., 2011)

Ces caractéristiques d'intensité peuvent être calculées dans des régions à l'intérieur du disque optique comme par exemple des superpixels (Cheng et al., 2013; Xu et al., 2014) ou encore dans des fenêtres glissantes (Xu et al., 2011). La première segmentation est souvent régularisée par des techniques d'ajustement d'ellipse (Liu et al., 2009; Wong et al., 2009a) ou de spline locale (Joshi et al., 2011) étant donné la forme lisse attendue du contour de l'excavation papillaire.

Récemment, avec les nouveaux développements dans le domaine de l'apprentissage profond,

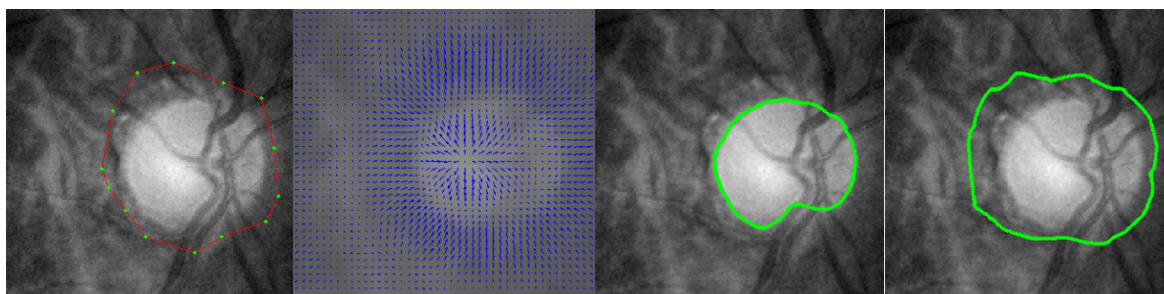


Figure 2.37 Contours actifs guidés par un champ de gradient et sans champ de gradient (à droite)

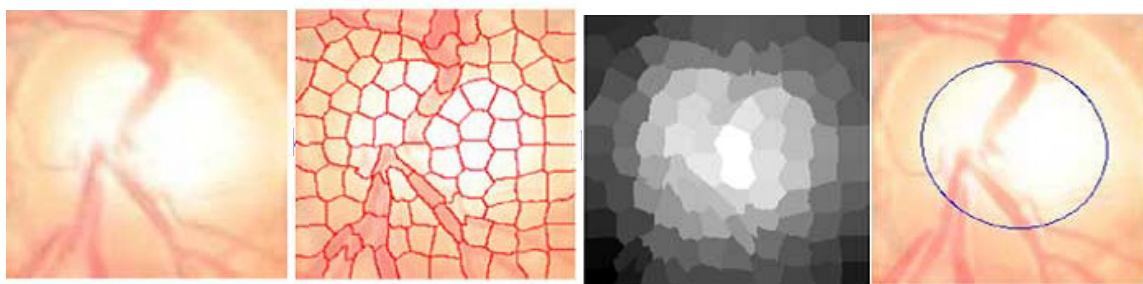


Figure 2.38 Partitionnement des pixels en superpixels et classification (Cheng et al., 2013)

Tableau 2.1 Performances des méthodes de segmentation du disque optique

Méthode	Taux de détection du disque	Taux de recouvrement $S = \frac{GT \cap A}{GT \cup A}$
Hough Circulaire (Aquino et al., 2010)	99.0%	0.86
Level-Set (Yu et al., 2012)	99.1%	0.84
Watershed (Morales et al., 2013)	-	0.82
Classification (Cheng et al., 2013)	-	0.87

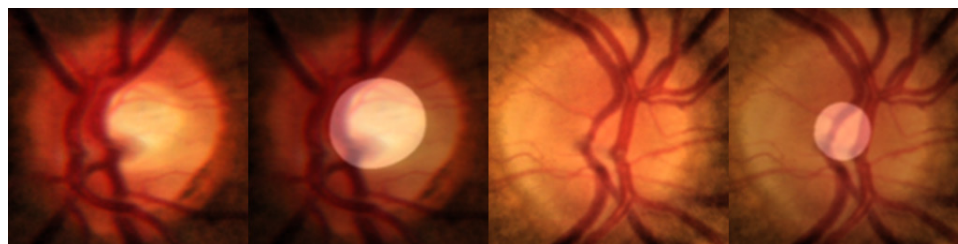


Figure 2.39 A gauche : une excavation papillaire avec un contour bien défini ; à droite : une excavation papillaire très peu contrastée et aux contours non définis (Pena-Betancor et al., 2015)

des réseaux de neurones convolutionnels (CNN) ont permis des améliorations prometteuses pour la segmentation de l’excavation papillaire (Zilly et al., 2017; Sevastopolsky, 2017). Les CNN sont des réseaux de neurones où les neurones sont limités à une portion locale de l’image (Lecun et al., 1998; Krizhevsky et al., 2012). Certains modèles spécifiques dédiés à la segmentation comme le U-Net (Ronneberger et al., 2015) ont montré de bonnes performances, notamment pour la segmentation de l’excavation papillaire (Sevastopolsky, 2017), même avec peu d’exemplaires dans la base d’entraînement.

Segmentation du réseau vasculaire

Plusieurs revues de littérature traitent du sujet de segmentation automatique du réseau vasculaire de la rétine (Mookiah et al., 2013; Fraz et al., 2012a). Les méthodes de segmentation du réseau vasculaire sont généralement divisées en plusieurs groupes :

- les techniques basées sur l’intensité (contours ou régions) qui comprennent les techniques de filtrage et de modèle déformable.
- les méthodes statistiques nécessitant un apprentissage

Techniques basées sur l’intensité De nombreux travaux ont été publiés sur la segmentation du réseau vasculaire de la rétine. On peut distinguer deux grandes classes de méthodes :

- Les méthodes basées sur des techniques de contours
- Les méthodes basées sur des techniques de croissance de régions.

Les techniques classiques de segmentation du réseau vasculaire sont souvent composées de la réponse d’un filtre optimal gaussien (Chaudhuri et al., 1989) (voir Figure 2.40), d’un filtre dérivatif hessien (Frangi et al., 1998) ou d’un filtre détecteur de ligne (Ricci and Perfetti, 2007; Nguyen et al., 2013) suivi d’un seuillage. Le filtre optimal ou *Matched filter* consiste à convoluer l’image avec un noyau représentant ce que l’on veut segmenter. Un banc de filtres est alors appliqué sur l’image pour plusieurs échelles et plusieurs rotations, les vaisseaux étant présents à plusieurs échelles et pour plusieurs rotations. Le profil des vaisseaux a une forme de gaussienne (Chaudhuri et al., 1989).

La méthode est améliorée sur deux aspects : la modélisation du vaisseau et le seuillage. La modélisation du vaisseau peut être plus complexe pour prendre en compte la réflexion de la lumière, les bifurcations et réduire les fausses alarmes (Li et al., 2007b; Zhang et al., 2010a). Le seuillage peut devenir adaptatif en s’inspirant du filtre de Canny (Zhang et al., 2009). Des techniques simples de filtrage dérivatif (Sobel, Canny) sont utilisés par Chapman et al. (Chapman et al., 2001). Une évolution naturelle est de considérer les réponses d’un tenseur en considérant le voisinage dans les réponses du filtre (Agam et al., 2005).

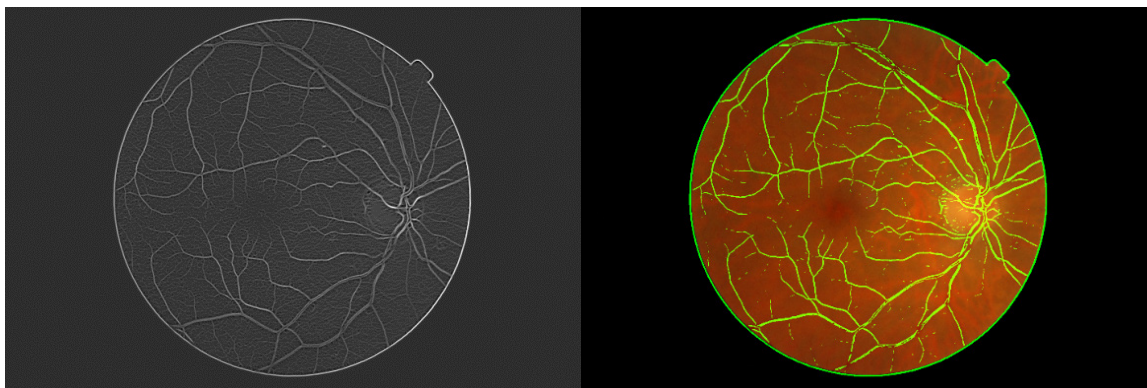


Figure 2.40 A gauche : Filtre optimal gaussien ; à droite : Segmentation des vaisseaux après seuillage

Une autre technique de filtrage dérivatif utilise l'aspect tubulaire des vaisseaux sanguins. Frangi extrait les vaisseaux en mesurant les valeurs propres de la matrice hessienne (Frangi et al., 1998) (voir Figure 2.41). Cette matrice hessienne contient les dérivées secondes dans le voisinage local du pixel. En constatant que les valeurs propres étaient plus élevées pour les structures de plus grande échelle, Perez et al. proposent de pondérer la valeur propre la plus grande par l'échelle (Martinez-Perez et al., 2007). Enfin Sofka et al. proposent de combiner les réponses du *Matched Filter* et du filtre hessien (Sofka and Stewart, 2006).

Les filtres détecteurs de ligne modélisent le vaisseau comme une ligne à plusieurs échelles. L'objectif d'un détecteur de ligne est d'identifier les structures linéaires dans une image. Le filtre détecteur de ligne a été adapté pour limiter les fausses alarmes dues aux structures pathologiques linéaires comme les hémorragies ou les lésions présentes lors d'une rétinopathie diabétique (Lazar and Hajdu, 2013) (voir Figure 2.42). Ce filtre a des problèmes également à segmenter les bifurcations du réseau vasculaire ce qui peut être amélioré en analysant localement les réponses du filtre dans le domaine polaire (You et al., 2011).

Les techniques de filtrage sont souvent utilisées en première passe (Hunter et al., 2005) afin d'obtenir une première segmentation avec un taux de faux positifs faible ou élevé et respectivement un taux de faux rejets élevé ou faible.

Lorsque le taux de faux rejets est élevé mais le taux de faux positifs faible, on utilise des approches gloutons par contours actifs (Al-Diri et al., 2009; Sum and Cheung, 2008) qui vont diminuer le taux de faux rejets tout en conservant le faible taux de faux positifs (voir Figure 2.43).

Les approches par croissance de régions sont également utilisées pour la segmentation du réseau vasculaire. L'idée de ces méthodes est de segmenter le vaisseau en partant d'un point

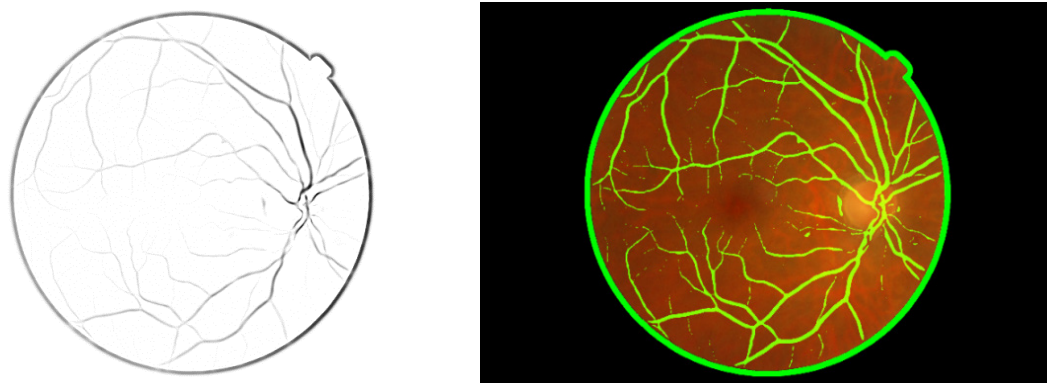


Figure 2.41 À gauche : Filtre hessien de Frangi (Frangi et al., 1998) ; à droite : Segmentation des vaisseaux après seuillage

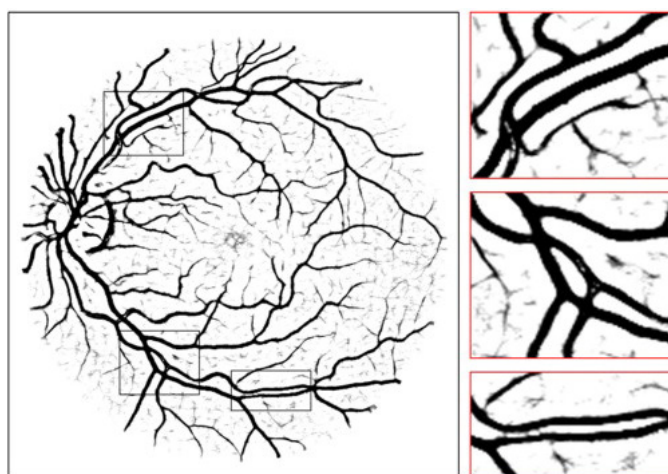


Figure 2.42 Filtre détecteur de ligne (Nguyen et al., 2013)

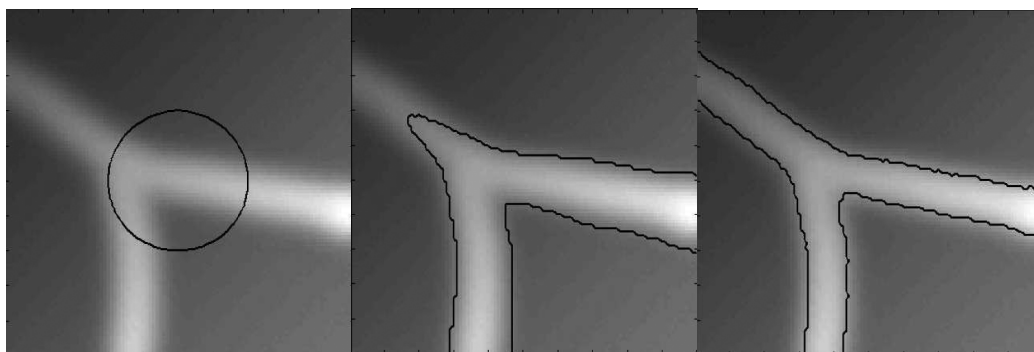


Figure 2.43 La segmentation à base de level-set est robuste aux problèmes d'illumination (Sum and Cheung, 2008)

et en agrégeant les pixels d'intensité similaire et dans la direction du vaisseau (Chutatape et al., 1998). Les difficultés de ces approches sont dans la modélisation des bifurcations, des croisements qui peuvent guider faussement la croissance de région. Les filtres particuliers sont employés pour multiplier les hypothèses de guidage (Nayebifar and Moghaddam, 2013). Enfin si le début et la fin du vaisseau sont connus et dans le but de compléter l'occlusion, Joshi et al. emploient des approches par plus court chemin (Joshi et al., 2010).

Techniques basées sur un apprentissage automatique Ces techniques sont souvent utilisées après une première segmentation où le taux de faux positifs est élevé. Des approches par classification supervisée ou non (Ricci and Perfetti, 2007) permettent alors de distinguer les vrais vaisseaux du bruit. L'objectif est alors de classer chaque descripteur autour d'un pixel soit comme vaisseau ou soit comme fond. Plusieurs classifieurs ont été explorés du réseau de neurones à la machine à vecteurs de support (Xu and Luo, 2010). Les approches supervisées nécessitent une vérité-terrain sur un grand nombre d'images pavant correctement l'espace pour éviter un sur apprentissage ce qui peut être complexe à obtenir.

Dans les approches non supervisées, l'idée est de partitionner les pixels en deux classes en utilisant des approches par K-Moyennes ou par cartes auto-adaptatives (Lupascu and Tegolo, 2011) (voir Figure 2.44). Dans ce cas, la vérité-terrain n'est pas nécessaire pour la phase d'apprentissage. Ce partitionnement peut être exact ou flou. Dans ce dernier cas, chaque pixel possède une probabilité d'appartenir à chaque classe.

Dernièrement, les méthodes à base de réseaux de neurones convolutionnels ont montré leur potentiel avec une performance supérieure aux méthodes traditionnelles (Fu et al., 2016; Liskowski and Krawiec, 2016) en réduisant considérablement les faux positifs.

Les difficultés et défis résident dans la segmentation du réseau vasculaire pour les cas pathologiques et également dans le cas de petits vaisseaux.

Attributs du réseau vasculaire de la rétine

Une fois le réseau vasculaire segmenté, les attributs d'intérêt doivent être extraits et notamment le diamètre des vaisseaux ainsi que leur classification en artères ou veines.

Représentation artères/veines Pour distinguer les artères/veines, la majorité des études existantes utilisent des méthodes de classification supervisée sur les pixels d'un réseau vasculaire pré-segmenté et s'aident de la représentation en arbres pour introduire dans leur modèle des règles topologiques (Niemeijer et al., 2011; Eppenhof et al., 2015; Dashtbozorg et al., 2014; De et al., 2016). Plusieurs classifieurs comme le K-Plus Proches voisins (KNN)

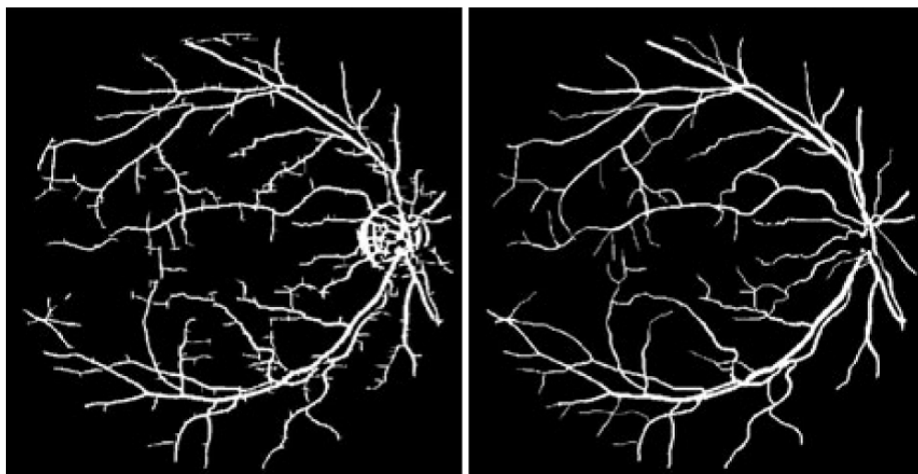


Figure 2.44 Apprentissage non supervisé par K-Moyenne et carte auto adaptative. À gauche : le résultat (Lupascu and Tegolo, 2011) ; à droite la vérité-terrain

(Niemeijer et al., 2011) ou l'analyse discriminante linéaire (LDA) sont entraînés sur des caractéristiques de contraste, de gradients et de couleurs. La classification initiale est ensuite améliorée en appliquant des règles *a priori* au niveau des bifurcations et croisements (Dashtbozorg et al., 2014), de la continuité des vaisseaux sur une branche (Niemeijer et al., 2011). Il est possible également d'explorer l'espace de solution des graphes étiquetés en minimisant une fonction objective dépendant des règles aux bifurcations et de caractéristiques de couleurs (Estrada et al., 2015). Des travaux récents ont proposé une labellisation des pixels par réseaux de neurones convolutionnels à partir d'un réseau vasculaire pré-segmenté (Welikala et al., 2017; Nardelli et al., 2017). Cependant, souvent les erreurs de segmentation s'ajoutent aux erreurs de classification. De plus, la classification pixel par pixel est lente et nécessite une régularisation car le résultat peut être souvent bruité.

Représentation du diamètre Le diamètre des vaisseaux est un indicateur important pouvant caractériser un changement pathologique. Une des façons pour calculer le diamètre du vaisseau est d'ajuster un modèle sur le profil d'intensité afin d'être robuste au bruit local. Plusieurs modèles ont été proposés comme l'échelon (Chutatape et al., 1998) ou la gaussienne (Liang et al., 1994). Ces deux premiers modèles sont simples et courants mais peuvent mener à trop d'approximations notamment en cas de réflexion de la lumière. Un mélange de gaussiennes (Lowell et al., 2004a), un Laplacien (Vermeer et al., 2004) ou encore un polynôme d'Hermite (Li et al., 2007b; Lupascu and Tegolo, 2011) ont été également proposés pour pallier cette approximation. Cependant ces modèles sont moins efficaces car ils demandent un nombre plus important de paramètres à ajuster et pourraient s'ajuster à

du bruit structurel.

2.3.2 Mesures cliniques pour la détection de pathologies

Les mesures cliniques existantes pour caractériser les pathologies vasculaires et oculaires comme le glaucome, la rétinopathie diabétique ou la dégénérescence maculaire lié à l'âge sont nombreuses. Souvent elles consistent à évaluer la présence et la fréquence d'un certain nombre d'anomalies pour conclure d'un score de sévérité associé à la maladie. Ces mesures cliniques peuvent être obtenues directement à partir d'examen de la rétine comme le fond d'oeil ou la tomographie par cohérence optique (OCT) permettant la visualisation des couches de la rétine. Elles peuvent également être mesurées de façon externe comme la pression intra-oculaire, l'examen sanguin ou encore l'examen du champ visuel. Enfin, d'autres mesures notamment démographiques sont également à considérer par le clinicien comme l'âge, le sexe et l'histoire familiale.

Les mesures externes apportent une lecture différente de l'examen de la rétine et permettent en conjonction avec d'autres facteurs de faciliter le diagnostic. La pression intraoculaire (IOP) permet de détecter le glaucome et est unique pour chaque patient. Une augmentation de l'IOP est un signe de glaucome. Cependant, sa précision est perturbée par des facteurs anatomiques et par une grande variabilité entre patients ce qui réduit l'intérêt d'une telle mesure pour le dépistage (Cheng et al., 2015). L'examen du champ visuel du patient permet de détecter les anomalies visuelles et donc de potentielles destructions de fibres nerveuses ou d'occlusions présentes dans la rétine. Enfin, l'examen sanguin apporte des indications sur les facteurs de risque du patient qui, additionnées à des signes pathologiques observés sur la rétine, permet de poser le diagnostic et le traitement éventuel du patient.

D'autres examens de la rétine que le fond d'oeil comme l'OCT permettent d'obtenir les couches en profondeur de la rétine. Le plus souvent on utilise la mesure d'épaisseur de la couche des fibres nerveuses pour indiquer la destruction de fibres optiques présente pour plusieurs pathologies comme le glaucome ou l'oedème maculaire complication de la rétinopathie diabétique (Dong et al., 2016; Kasumovic et al., 2014). À partir de l'OCT, on peut également obtenir des mesures géométriques de la région du disque optique comme le volume de l'excavation papillaire (Falavarjani et al., 2015). L'OCT reste cependant plus coûteux que l'examen du fond d'oeil ce qui complique son utilisation pour le dépistage.

Nous allons dans la suite nous concentrer sur les mesures cliniques pouvant être obtenues à partir de l'image de fond d'oeil.

Mesures cliniques provenant de l'image de fond d'oeil

Les différentes pathologies oculaires ou vasculaires affectant la rétine introduisent des changements géométriques et texturaux dans les images de fond d'oeil (Chalam, 2011; Simmons, 2006) comme :

- les modifications dans la structure du réseau vasculaire (angles aux bifurcations, positions des bifurcations) lors de néovascularisations (voir Figure 2.45 et 2.46),
- le changement de tortuosité, le changement de diamètre des vaisseaux (voir Figure 2.47),
- le changement dans la morphologie du disque optique et de l'excavation papillaire (voir Figures 2.48 et 2.49),
- le déplacement des vaisseaux dans la région du disque optique
- l'apparition d'hémorragies sur la surface de la rétine (voir Figure 2.50)
- l'apparition de lésions claires (nodules cotonneux, exsudats, drusens) (voir Figures 2.50 et 2.46)

Les différents biomarqueurs présents dans l'image de fond d'oeil sont résumés dans le tableau 2.2.

Le clinicien utilise la fréquence des exsudats, des hémorragies et la présence de néovascularisations pour former un grade indiquant la sévérité de la rétinopathie diabétique (Wilkinson et al., 2003). Plusieurs normes et définitions coexistent mais on peut les résumer en 5 grades. Le grade 0 correspond à l'absence d'anomalies. Le grade 1, appelé rétinopathie non-proliférative légère, correspond à la présence exclusive d'exsudats. Le grade 2, appelé rétinopathie non-proliférative modérée, correspond à la présence d'exsudats et d'hémorragies. La rétinopathie non-proliférative sévère ou grade 3 correspond à la présence d'au moins 20 hémorragies. Enfin la forme proliférative de la rétinopathie diabétique correspond à l'apparition de néovascularisations.

La mesure la plus utilisée pour la DMLA est également un score représentant le facteur de risque. Il est calculé en fonction de la présence d'une pigmentation anormale, de la taille des drusens et de la présence de néovascularisations.

Pour mesurer la progression du glaucome, on utilise des mesures géométriques comme le rapport entre la taille de l'excavation papillaire et le disque optique (CDR). La largeur de l'anneau neuro-rétinien (anneau entre la bordure de l'excavation papillaire et la bordure du disque optique) est également utilisée pour diagnostiquer le glaucome : la règle ISNT (Inférieur, Supérieur, Nasal et Temporal) indique que généralement un oeil normal présente l'ordonnancement suivant des largeurs de l'anneau neurorétinien (Morgan et al., 2012) : Largeur inférieure (I) > Largeur supérieure (S) > Largeur nasale (N) > Largeur temporale (T) (voir Figure 2.51).



Figure 2.45 Changements induits par la rétinopathie diabétique : néovascularisations sur la rétine

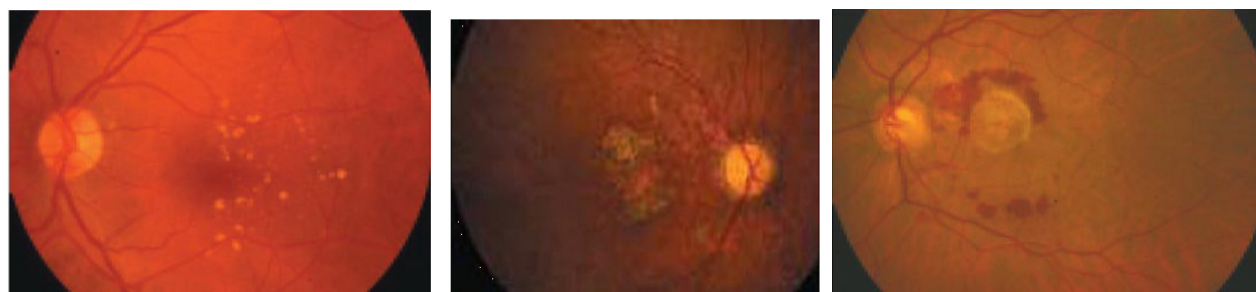


Figure 2.46 Changements induits par la DMLA : à gauche : des drusens, au centre : des atrophies entourant la macula, à droite : néovascularisation des vaisseaux choroïdiens

Enfin, les pathologies vasculaires affectent les vaisseaux du corps humain et notamment ceux de la rétine. Plusieurs études ont montré l'association entre tortuosité et diamètre des veines avec des pathologies cardiovasculaires ou des pathologies oculaires de la rétine comme la rétinopathie diabétique (Kolar, 2014; Wong et al., 2006). Par exemple, la dilatation de veines tortueuses est un signe d'occlusion de la veine rétinienne pouvant mener à la cécité (Kolar, 2014). Les artérioles rétiniennes peuvent également se présenter comme dilatées, tortueuses ou rétrécies. Les macroanévrismes artériels de la rétine se présentent sous forme de dilatations localisées et sont généralement causés par l'hypertension systémique (Speilburg and Klemen-cic, 2014). La signification de la tortuosité des artères de la rétine a été vivement débattue dans la littérature pendant des décennies. Alors que certaines études suggèrent que la tortuosité des artères peut être fortement associée à des facteurs cardiovasculaires systémiques, d'autres ont réfuté cette théorie et n'ont trouvé aucune corrélation apparente (Cheung et al., 2011). Le rétrécissement des artères de la rétine peut être, quant à lui, une conséquence de l'athérosclérose, de l'hypertension ou des deux (Wong and Mitchell, 2007). Deux importantes études cliniques ont révélé que des artérioles plus petites et des veinules plus grandes étaient associées à un risque accru de 20% à 30% de mortalité par maladie coronarienne et cela,

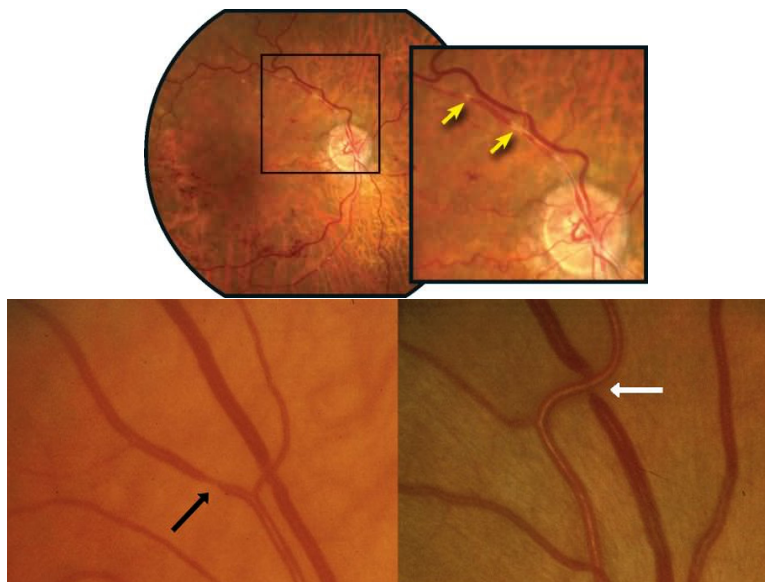


Figure 2.47 Pathologies vasculaires : En haut : tortuosité, modification des croisements artério-veineux, hémorragies et plaques visibles. En bas : changement dans le diamètre des artères et des veines



Figure 2.48 Glaucome : Atrophie péripapillaire dans une papille glaucomateuse changeant la forme du disque

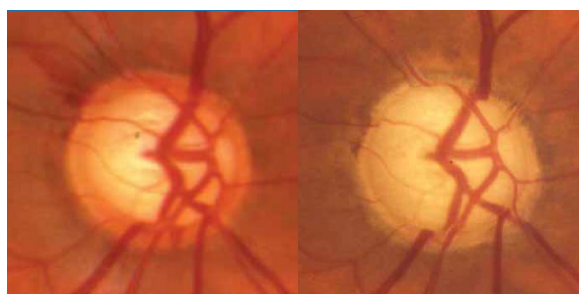


Figure 2.49 Glaucome : Réduction de l'anneau neuro-rétinien (Lachkar and Sellem, 2004), anneau compris entre la frontière du disque optique et l'excavation papillaire

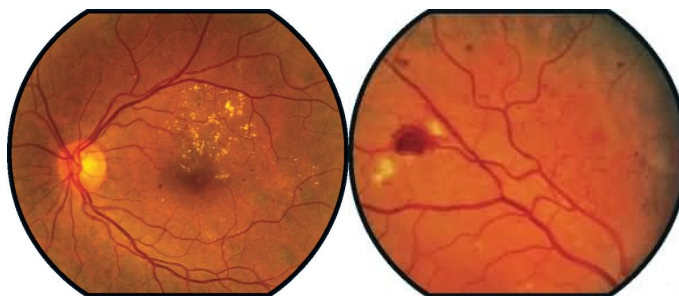


Figure 2.50 Rétinopathie : à gauche : des exsudats et un œdème maculaire, des lésions hémorragiques ponctuelles, à droite : une hémorragie et deux nodules cotonneux.

Tableau 2.2 Synthèse des biomarqueurs présents dans l'image de fond d'oeil pour les principales pathologies

Biomarqueurs	Maladies
Changement sur la rétine	
Lésions hémorragiques	Rétinopathies
Nodules cotonneux	Rétinopathies
Exsudats	Rétinopathies
Drusens	DMLA
Pigmentation de la rétine anormal	DMLA
Changement sur le réseau vasculaire	
Diamètre des artères	Rétinopathies et pathologies cardiovasculaires
Rejet nasal des vaisseaux dans la région du disque optique	Glaucome
Tortuosité	Pathologies cardiovasculaires
Néovascularisation	DMLA et Rétinopathies
Changement dans la région du disque optique	
Forme et taille du disque optique	Glaucome
Forme et taille de l'excavation papillaire	Glaucome
Atrophie des fibres optiques	Glaucome

indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires (Ikram et al., 2004).

Ces signes de modifications des vaisseaux de la rétine ne sont pas cantonnés à la rétine et peuvent potentiellement menacer la circulation et toucher d'autres organes du corps.

Le rapport artério-veineux (AVR) est la mesure conventionnelle pour quantifier les anomalies vasculaires sur la rétine et est utilisée dans toutes les études cliniques (Ikram et al., 2004). Le rapport artério-veineux (AVR) est défini comme le rapport des diamètres des artérioles sur le diamètre des vénules (Sun et al., 2009) et est calculé localement autour du disque optique selon une procédure standard (Hubbard et al., 1999) (voir Figure 2.52).

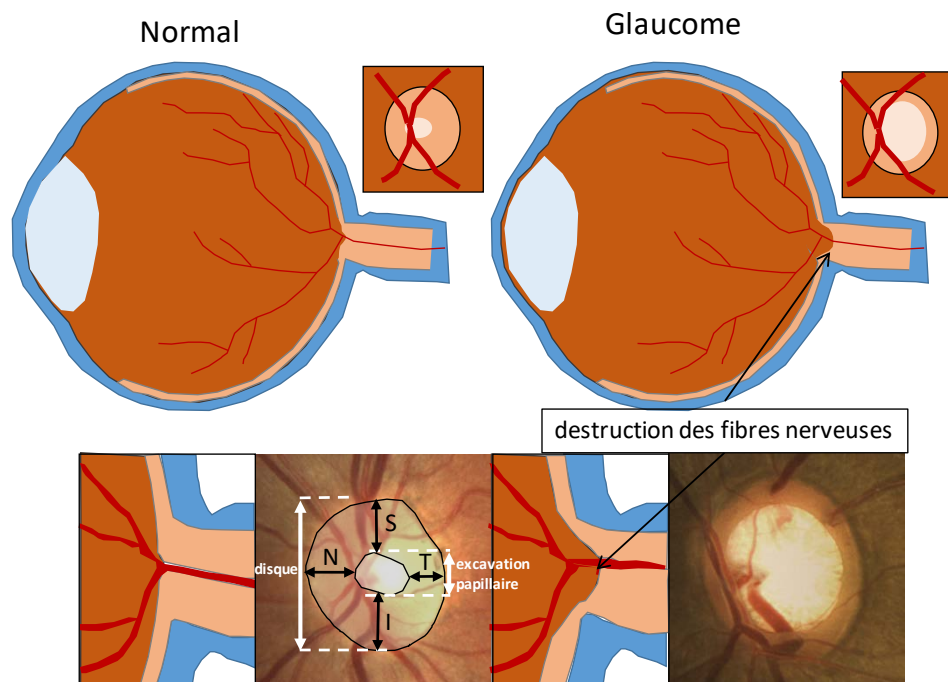


Figure 2.51 Mesures géométriques pour la détection de glaucome. Conséquence de la destruction des fibres nerveuses, l'aire de l'excavation papillaire augmente et les mesures de CDR et de règle ISNT caractérisent ce changement.

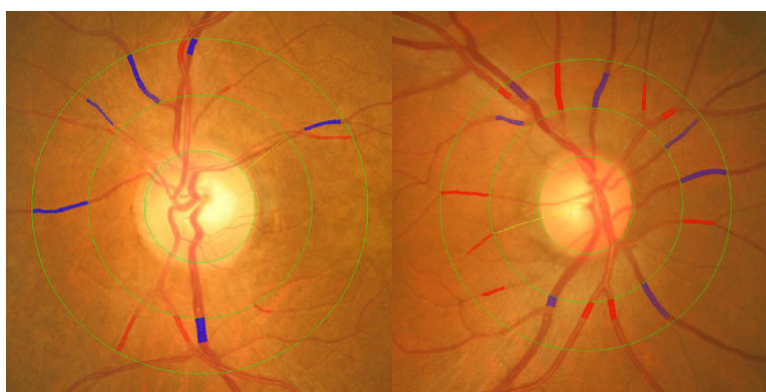


Figure 2.52 Région de calcul de l'AVR avec les veines (en bleu) et les artères (en rouge)(Niemeijer et al., 2009)

Une synthèse des mesures construites à partir des différents biomarqueurs des principales pathologies de la rétine est donnée dans le tableau 2.3.

Les mesures de diamètre et de tortuosité des vaisseaux sont également corrélées à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (voir Tableau 2.4) (Sun et al., 2009; Ikram et al., 2004;

Tableau 2.3 Synthèse des mesures cliniques calculés à partir de l'image de fond d'oeil pour les principales pathologies

Maladies	Mesures
Rétinopathie diabétique	Fréquence et taille des exsudats
	Fréquence et taille des nodules cotonneux
	Fréquence des hémorragies
	Présence de néovascularisation
	Rapport Artério-veineux (AVR)
DMLA	Présence de néovascularisation
	Fréquence et taille des drusens
	Présence de pigmentation de la rétine anormale
	Présence d'atrophie localisée
Glaucome	Rapport excavation papillaire sur disque optique (CDR)
	Règle ISNT
Pathologies vasculaires	Diamètre des veines
	Diamètre des artères
	Rapport Artério-veineux (AVR)
	Tortuosité des artères
	Tortuosité des veines

Cheung et al., 2011). Les artérioles rétrécies, les veinules dilatées ou les deux sont associées au risque d'accidents vasculaires cérébraux et de maladies coronariennes (Wong et al., 2006).

Tableau 2.4 Synthèse de mesures cliniques sur le réseau vasculaire du fond d'oeil et leurs corrélations avec des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires

Symptômes	Mesures			
	Diamètre des veines	Diamètre des artères	Rapport artères sur veines (AVR)	Tortuosité des veines
Présence d'athérosclérose	+		-	
Pression sanguine élevée	-	-	-	+
Rétinopathie diabétique	+		-	
Cholestérol HDL faible	+	+	-	+
Age	-	-		-

Limitations des mesures cliniques pour les pathologies de la rétine

Aujourd'hui, les mesures cliniques ont été construites pour permettre l'évaluation clinique et n'utilisent pas toute l'information disponible difficile à extraire et à mesurer manuellement. Par exemple, la mesure du rapport de la taille de l'excavation papillaire sur la taille du disque optique (CDR comme *Cup-to-Disc Ratio*) ne prend pas en compte les attributs statistiques des vaisseaux dans la région du disque optique. Or on sait que l'augmentation de l'excavation papillaire peut être corrélée à une modification des vaisseaux dans la région du disque optique comme le rejet nasal des vaisseaux. Le rapport artério-veineux (AVR), quant à lui, n'est calculé que localement autour du disque optique. Or, on sait que les anomalies vasculaires apparaissent précocement sur les plus petits vaisseaux plus éloignés du disque optique.

De plus les mesures actuelles ne tiennent pas compte de la variabilité inter-patients. Par exemple, la variabilité dans la région du disque optique biaise le CDR pour la détection du glaucome. Chez un patient sain, il est en moyenne de 0.3. Compte tenu des variations inter-individuelles de la taille de la papille, le CDR peut ne pas avoir de signification diagnostique. L'excavation papillaire sera plus grande dans une grande papille, l'anneau neuro-rétinien étant beaucoup plus stable au sein de la population (même quantité de fibres nerveuses). La taille de la papille est très variable (d'un rapport 1 à 4) et prendre le diamètre papillaire comme unité de mesure peut mener à d'importantes erreurs (Lachkar and Sellem, 2004). L'AVR, quant à lui, fait face à la grande variabilité topologique des vaisseaux autour du disque optique bien qu'une part de la variabilité inter-patients soit réduite en considérant le rapport des diamètres des artères sur celui des veines.

2.3.3 Modélisation statistique de la rétine

Il n'existe pas à ce jour d'atlas statistique bien défini de la rétine. Lee et al. ont proposé une construction d'atlas à partir d'images de fond d'œil. Cet atlas est un modèle moyen d'intensité après recalage des images dans un repère formé par les principales structures : la macula, le disque optique et les branches principales du réseau vasculaire (Lee et al., 2010). Ali et al. ont formé un atlas pour extraire les exsudats, symptômes d'une rétinopathie diabétique (Ali et al., 2013). Encore là, les intensités des images recalées sont moyennées pour former le modèle. La moyenne euclidienne n'est pas valide dans le cas de déformations non-linéaires. Cela se traduit par le fait que l'atlas moyen obtenu n'appartient pas à l'espace défini par les différentes structures de la rétine et que les structures anatomiques apparaissent floues sur le modèle moyen (voir Figure 2.53).



Figure 2.53 Modèle moyen de la rétine (Ali et al., 2013) : les structures géométriques disparaissent en moyennant les intensités

2.4 Limitations de l'état de l'art

Les mesures cliniques utilisées pour la détection de pathologies de la rétine sont limitées par la variabilité existante entre les patients :

- Le rapport de l'excavation papillaire sur le disque (CDR), utilisé couramment pour détecter le glaucome, est dépendant de la morphologie variable de la région du disque optique et ne prend pas en compte les vaisseaux de la région du disque optique.
- Le rapport du diamètre des artères sur celui des veines (AVR) n'est calculé qu'à proximité du disque optique sur les vaisseaux de large diamètre alors que les changements pathologiques apparaissent initialement sur les plus petits vaisseaux situés plus loin du disque (Ikram et al., 2004; Klein et al., 2004).

La modélisation statistique d'une anatomie permet d'étudier sa variabilité et de construire de nouvelles mesures cliniques plus performantes car issues de l'étude statistique de l'anatomie sur une population. Cette modélisation nécessite généralement plusieurs outils : segmentation de l'anatomie, représentation de l'anatomie, analyse statistique et dans le cas d'un atlas statistique : recalage inter-patients et construction du modèle moyen.

Les outils de modélisation statistique de la rétine sont aujourd'hui limités en regard à la complexité des structures anatomiques du disque optique et du réseau vasculaire de la rétine :

- La région du disque optique comporte des régions avec morphologie et topologie variable (comme les vaisseaux) et les techniques de recalage ne permettent pas de traiter directement ces régions.
- Les techniques de segmentation et de représentation existantes ne permettent pas de décrire

correctement le réseau vasculaire de la rétine notamment en ce qui concerne le diamètre des vaisseaux et leur classification en artères ou veines.

Enfin, bien que certains outils utilisés pour la formation d'atlas existent, il n'existe pas d'atlas statistique de la région du disque optique et du réseau vasculaire de la rétine.

CHAPITRE 3 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Les objectifs de recherche présentés ici répondent aux limitations de l'état de l'art présentées au Chapitre 2. Nous allons définir la problématique avant d'énoncer les différents objectifs de la thèse.

3.1 Problématique

La quantité d'images de fond d'oeil provenant de patients sains nous motive à développer des outils statistiques permettant de caractériser la *normalité*, c'est à dire l'absence de pathologies. Les limitations de l'état de l'art, notamment sur les mesures cliniques qui ne tiennent pas compte de la variabilité inter-patients, motivent notre recherche dans le but d'améliorer la détection des pathologies de la rétine dans les images de fond d'oeil. Mieux comprendre et identifier ce qui est normal et comment l'anatomie et ses attributs varient, c'est permettre de caractériser la présence de pathologies. Identifier ce qui est normal peut nous permettre également de produire de nouvelles mesures cliniques non biaisées par la variabilité des attributs de l'anatomie qui n'indiquent pas la présence de pathologies. Ces nouvelles mesures peuvent faciliter le diagnostic pour les cliniciens et peuvent permettre de repérer les pathologies d'un patient en amont.

Cette thèse adresse donc la problématique suivante : **Comment produire des outils capables d'analyser la variabilité des structures anatomiques de la rétine et proposer de nouvelles mesures cliniques enrichies et qui tiennent compte de la variabilité normale ?**

3.2 Questions de recherche

Les questions de recherche spécifiques vont particulièrement se concentrer sur les structures anatomiques suivantes de la rétine : la région du disque optique et le réseau vasculaire de la rétine. Ce choix est guidé par les signes pathologiques apparaissant dans l'image de fond d'oeil pour les plus importantes pathologies. La morphologie de la région du disque optique sera particulièrement étudiée parce qu'elle évolue en présence du glaucome. En ce qui concerne le réseau vasculaire, les attributs de diamètre des vaisseaux seront spécifiquement analysés parce que la variation de diamètre est un indicateur de changement de la pression vasculaire et peut être associé à des pathologies vasculaires et à la rétinopathie diabétique.

Ainsi, notre première question de recherche concerne le disque optique et l'analyse de la

variabilité de la morphologie dans la région du disque optique.

Question de recherche #1 : Comment analyser la variabilité de la région du disque optique et construire une nouvelle mesure pour la détection de pathologie ?

Puis, notre seconde question de recherche va porter sur l'amélioration des outils d'analyse statistique du réseau vasculaire.

Question de recherche #2 : Comment améliorer les outils d'analyse statistique du réseau vasculaire pour former une nouvelle mesure pour la détection de pathologies vasculaires ?

3.3 Objectifs de recherche

Des objectifs de recherche sont énoncés pour répondre aux questions de recherche (voir Figure 3.1).

L'objectif général est d'améliorer les outils permettant la modélisation statistique de la région du disque optique et du réseau vasculaire de la rétine dans le but de permettre une détection précoce de pathologies à l'aide de nouvelles mesures.

Nous allons découper l'objectif de recherche en trois objectifs spécifiques :

Objectif de recherche #1 : Construire un atlas statistique de la région du disque optique permettant l'analyse de la variabilité de sa morphologie Étudier la variabilité de la morphologie d'une région anatomique consiste à étudier les déformations géométriques que subissent les différentes structures présentes dans la région. Afin d'analyser la variabilité de la morphologie dans la région du disque optique, nous formulons le premier objectif de construire un atlas statistique de la région du disque optique. Un atlas statistique comporte effectivement un modèle moyen qui sert de référence commune ainsi que la variabilité des changements de morphologie exprimée par rapport à ce modèle moyen.

Objectif de recherche #2 : Construire une nouvelle mesure pour la détection du glaucome à l'aide de l'atlas statistique Le premier atlas statistique de la région du disque optique, construit à partir d'une population de fond d'oeil provenant de patients sains, permet d'analyser la variabilité de la morphologie de la région du disque optique. Cette analyse rend possible l'extraction de mesures caractérisant la variabilité *normale*. Lorsque le patient est atteint d'un glaucome, les changements de morphologie par rapport au modèle

moyen de l’atlas dépasseront la variabilité normale. Grâce aux mesures de variabilité dérivées de l’atlas, nous serons en mesure de formuler une nouvelle mesure pour la détection du glaucome.

Objectif de recherche #3 : Améliorer la segmentation et la représentation du réseau vasculaire de la rétine et formuler une nouvelle mesure pour la détection de pathologies vasculaires La structure anatomique du réseau vasculaire de la rétine comporte beaucoup plus de variations topologiques que morphologiques ce qui complique la modélisation statistique. Les variations topologiques empêchent effectivement de trouver facilement un repère commun. Dans la perspective de former une nouvelle mesure automatique pour la détection de pathologies vasculaires, un travail est requis au niveau de la segmentation et de la représentation du réseau vasculaire.

Ces trois objectifs de recherche vont être réalisés à travers l’approche générale détaillée dans la section suivante.

3.4 Approche générale

Trois axes sont abordés dans cette thèse : d’une part l’amélioration des outils de modélisation statistique et de façon transversale, les nouvelles mesures de détection de pathologies construites à partir de ces outils. Un troisième axe correspond aux différentes structures anatomiques de la rétine étudiées : la région du disque optique et le réseau vasculaire (voir Figure 3.2).

3.4.1 Atlas statistique de la région du disque optique

Le premier objectif est de construire un atlas de la région du disque optique. La difficulté pour construire cet atlas réside dans la représentation des vaisseaux dont la topologie varie d’un patient à l’autre. Les différents outils (segmentation, représentation, recalage, construction du modèle moyen et analyse statistique) sont adaptés pour la région du disque optique dans le Chapitre 4 (Girard et al., 2018a).

Segmentation Les différentes structures de la région du disque optique sont segmentées. La détection de la zone maculaire et du disque optique est effectuée conjointement en utilisant les informations géométriques *a priori*. La carte d’entropie, la transformée en symétrie radiale et d’autres mesures sont combinées pour choisir parmi une liste de candidats potentiels le bon

candidat. Une segmentation de la paroi du disque optique et de l’excavation papillaire est effectuée en utilisant un K-moyennes avec fenêtre polaire glissante suivi d’une régularisation (Girard et al., 2016, 2018a). Les vaisseaux très fortement contrastés dans la région du disque optique sont segmentés via un K-Means simple.

Représentation La région du disque optique est représentée par une segmentation sémantique de la régions en 4 zones : l’excavation papillaire (*cup*), l’anneau neuro-rétinien (de la frontière de l’excavation à la frontière du disque optique), le fond et une représentation statistique des vaisseaux.

La segmentation initiale par K-Moyennes segmente tous les vaisseaux visibles dans la région du disque optique, mais certains vaisseaux plus petits ne seront présents que dans quelques images. Il ne serait pas pertinent de considérer leur variabilité de déformation dans notre modèle. De plus, en raison des changements topologiques qui peuvent affecter ces vaisseaux, il n’est pas garanti que nous serons en mesure de les enregistrer sans grands résidus entre deux représentations de disques optiques, ce qui pourrait corrompre les statistiques de l’atlas. Par conséquent, pour trouver les vaisseaux statistiquement significatifs que la méthode de recalage va gérer correctement, un modèle moyen de vaisseaux est construit avec l’aide de la méthode de recalage décrite ci-dessous. Le modèle probabiliste moyen des vaisseaux résultant est utilisé pour générer un modèle de vaisseaux simplifié qui ne contient que les vaisseaux statistiquement significatifs, c’est-à-dire ceux qui sont communs à tous les disques optiques.

Recalage de la région Pour recaler les disques optiques, des difféomorphismes obtenus par l’algorithme de recalage Log-Demons permettent de former un champ de vitesse stationnaire décrivant la déformation entre les deux régions des disques optiques.

L’algorithme Log-Demons est une méthode de recalage itérative rapide qui résout une équation différentielle et qui a la propriété de contraindre le caractère difféomorphique du champ de déformations. Les propriétés difféomorphiques du champ de déformations assurent son inversibilité ainsi que l’absence de replis. C’est le modèle que nous voulons pour la région du disque optique car la déformation géométrique qui apparaît dans cette région doit être lisse et sans replis.

Construction du modèle moyen La méthode de recalage étant développée, le modèle moyen de l’atlas est construit à partir d’une base de données d’images de fond d’œil de patients sains. Le modèle moyen est défini comme le barycentre des représentations au sens de la déformation. La méthode de Guimond et al. est employée. Cette méthode consiste à mettre

à jour itérativement une représentation initiale en appliquant la somme des transformations inverses ce qui pousse la représentation vers le barycentre au sens de la déformation.

Analyse statistique L'étape d'analyse statistique a pour objectif d'étudier la variabilité des déformations géométriques au sein de la population. L'atlas statistique comporte le modèle moyen qui constitue la référence commune ainsi que les déformations des représentations de la population vers le modèle moyen. Pour exprimer la variabilité locale des déformations, une carte de déviation est créée qui représente la variance locale des déformations en tout point du champ. Pour étudier les modes principaux de déformations, une analyse en composantes principales est appliquée sur les champs de vitesse dans l'espace Riemannien permettant d'effectuer des calculs d'espace vectoriel sur l'espace des champs de déformations.

Validation L'atlas statistique est validé en effectuant des mesures intrinsèques à sa construction comme les résidus du recalage ainsi que la proximité du modèle moyen au barycentre des représentations. L'évaluation des mesures statistiques de l'atlas permet de montrer que plusieurs modes de déformation caractérisent la présence de pathologies. La carte de déviation permet également de pointer les zones de la région où la déformation est anormale. Les modes principaux de déformations sont évalués pour démontrer qu'ils sont capables de caractériser la présence de pathologies.

3.4.2 Formation d'une nouvelle mesure pour la détection de glaucome

L'atlas statistique est utilisé dans le Chapitre 5 pour améliorer les techniques de segmentation, notamment pour l'excavation papillaire, avec l'objectif de formuler une nouvelle mesure automatique pour la détection du glaucome (Girard et al., 2017, 2018b). Un réseau de neurones convolutionnel est utilisé pour segmenter l'excavation papillaire avec une stratégie d'augmentation des données utilisant l'atlas statistique. La représentation de la région du disque optique est ainsi automatiquement obtenue puis est recalée sur le modèle moyen de l'atlas. Le nouveau champ de déformation est alors projeté sur la base des vecteurs propres de l'atlas statistique et le vecteur obtenu, appelé descripteur de morphologie basé sur l'atlas (*atlas-based shape descriptor* ou ASD) décrit les déformations dans la région du disque optique. La mesure pour la détection de glaucome est définie comme la combinaison par *bagging* d'un ensemble d'analyses discriminantes linéaires sur le descripteur ASD.

La nouvelle mesure est évaluée sur trois bases de données contenant des patients sains et des patients atteints de glaucome. La mesure est comparée avec la mesure de CDR (*cup-to-disc*

ratio).

3.4.3 Représentation sémantique du réseau vasculaire de la rétine

Un réseau de neurones convolutionnel (CNN) est proposé pour segmenter et classifier simultanément les vaisseaux en deux classes (artères ou veines) dans le Chapitre 6 (Girard and Cheriet, 2017; Girard et al., 2018c). Une représentation par graphe pour le réseau vasculaire est proposée où les noeuds sont définis comme les branches du réseau et les arêtes correspondent à la vraisemblance d'appariement des branches dans le réseau. Les probabilités artères/veines initiales données par le CNN sont des estimations locales et ne prennent pas en compte l'aspect topologique global du réseau vasculaire. Il est proposé de propager ces probabilités à l'aide de l'arbre couvrant minimal de la représentation par graphe.

On attribue à cet arbre mathématique plusieurs attributs, notamment l'angle aux bifurcations, le type artère ou veine et le diamètre. Le type artère/veine est donné après propagation des probabilités du CNN dans l'arbre. Le diamètre est obtenu par ajustement de modèle de vaisseaux en fonction de la taille initialement obtenue avec la segmentation (Girard et al., 2014).

La nouvelle méthode est comparée de façon exhaustive avec les méthodes de la littérature.

3.4.4 Formation d'une nouvelle mesure pour la classification de la sévérité de la rétinopathie

Les modifications sur le diamètre de vaisseau et notamment du rapport artério-veineux (AVR) sont liées à des signes d'hypertension, de rétinopathie diabétique et d'autres pathologies cardiovasculaires.

La procédure standard de calcul de l'AVR repose habituellement sur les vaisseaux les plus larges, c'est-à-dire les plus proches du disque optique. Cependant, il est connu que les vaisseaux dont le diamètre est le plus petit sont impactés par l'hypertension artérielle plus tôt que les vaisseaux les plus larges.

La représentation sémantique du réseau vasculaire de la rétine permet de traiter les statistiques sur les changements de diamètre des vaisseaux et notamment sur le rapport de leurs diamètres. Avec la classification automatique artères/veines appliquée à l'ensemble de l'image du fond d'œil, il est maintenant possible de calculer un AVR sur l'ensemble du champ de vision. Nous définissons une nouvelle mesure dans le Chapitre 6, appelée AVR Global, comme étant le rapport de la moyenne des diamètres des artères sur la moyenne des diamètres des veines (Girard et al., 2018c).

La capacité de l'AVR Global à détecter des changements significatifs pour les cas de rétinopathie est évaluée par rapport à la mesure d'AVR conventionnelle.

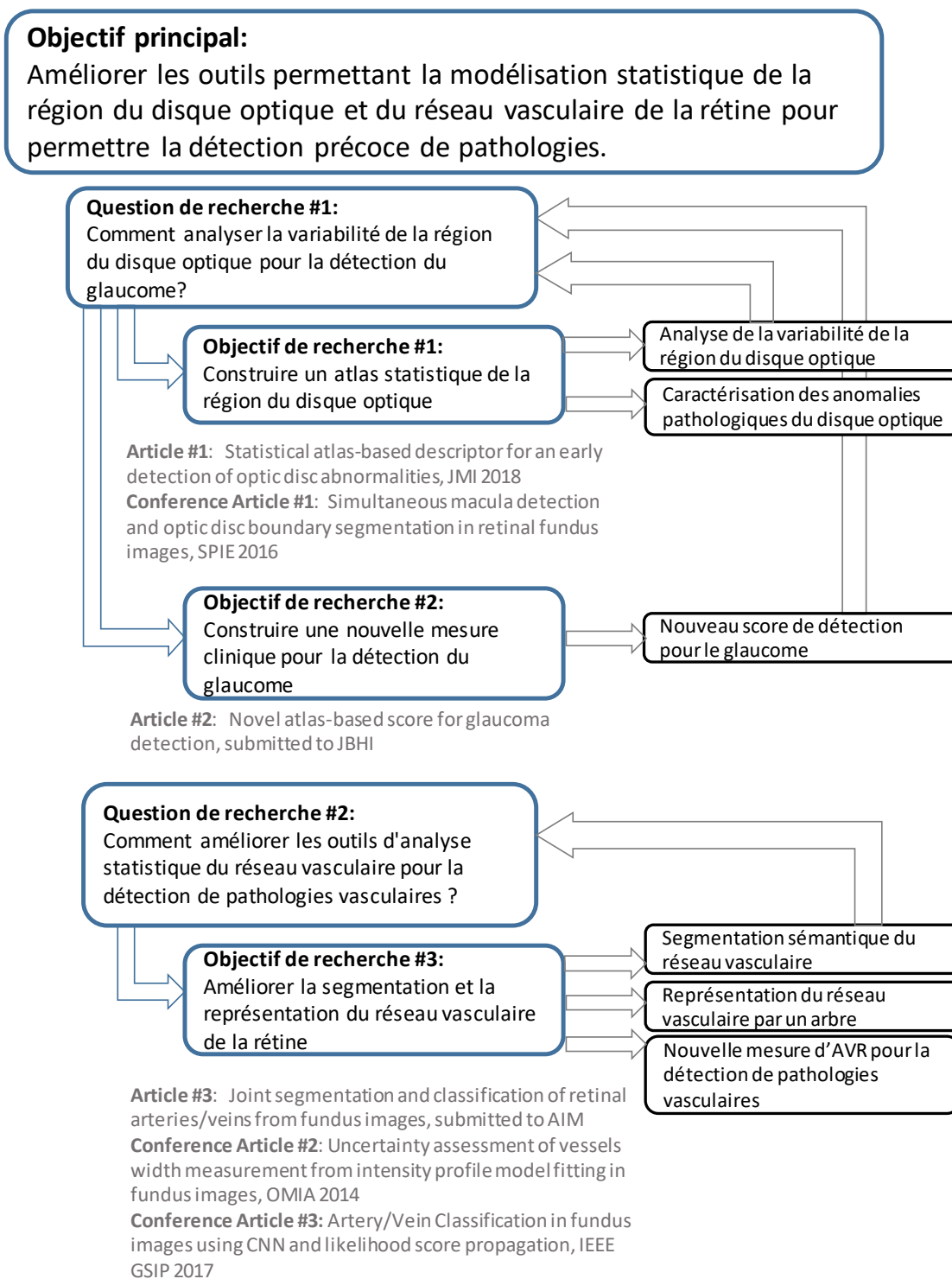


Figure 3.1 Méthodologie générale et publications correspondantes

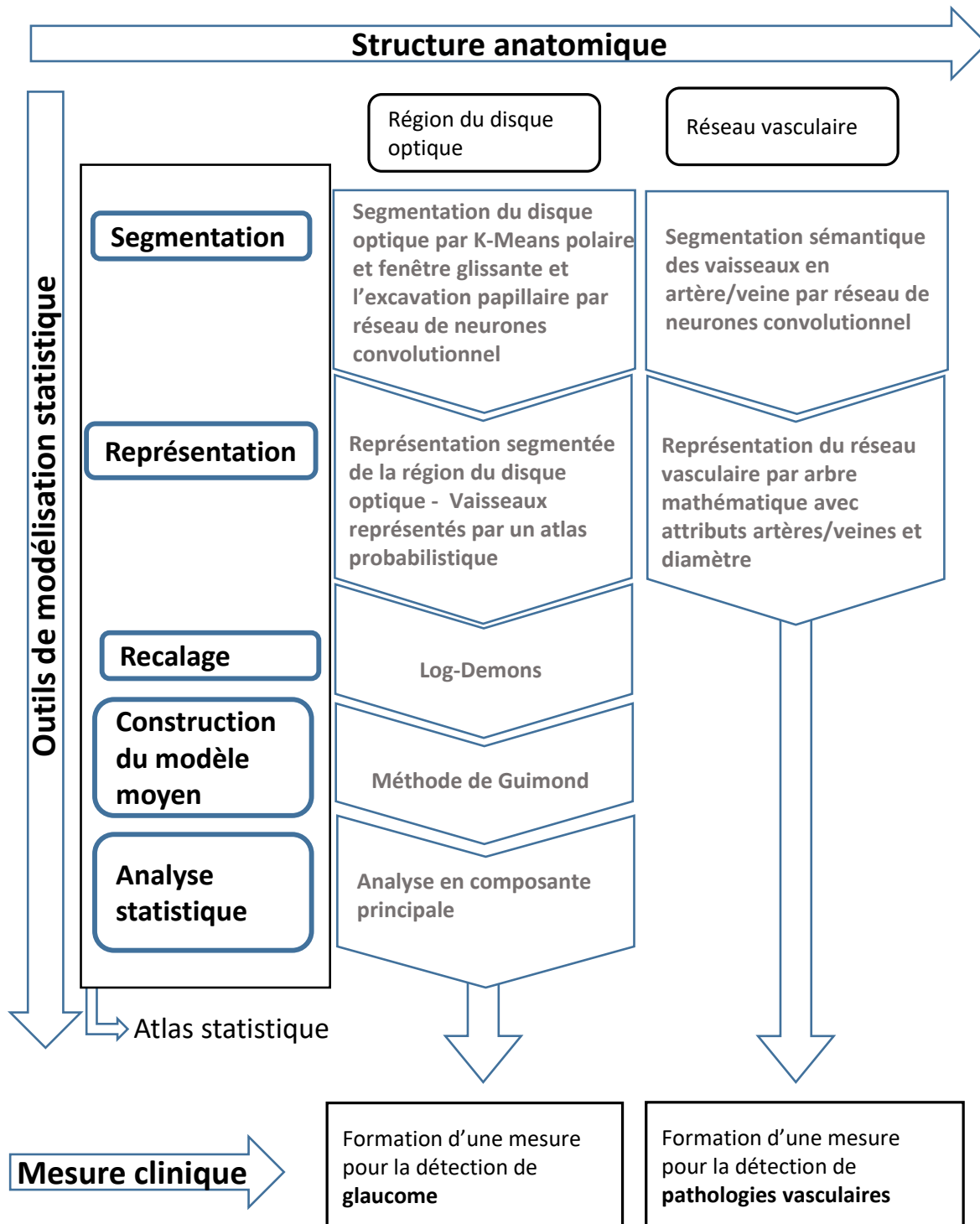


Figure 3.2 Approche générale

CHAPITRE 4 ARTICLE 1: STATISTICAL ATLAS-BASED DESCRIPTOR FOR AN EARLY DETECTION OF OPTIC DISC ABNORMALITIES

Fantin Girard¹, Conrad Kavalec² et Farida Cheriet¹

¹ Polytechnique Montreal, Montreal, QC H3T 1J4, Canada

² St Mary's Hospital, 3830 Lacombe Avenue, Montréal, QC H3T 1M5, Canada

Published in *Journal of Medical Imaging*

Abstract

Optic disc (OD) appearance in fundus images is one of the clinical indicators considered in the assessment of retinal diseases such as glaucoma. The cup-to-disc ratio (CDR) is the most common clinical measurement used to characterize glaucoma. However, the CDR only evaluates the relative sizes of the cup and the OD via their diameters. In this paper, we propose to construct an atlas-based shape descriptor (ASD) to statistically characterize the geometric deformations of the OD shape and of the blood vessels' configuration inside the OD region. A local representation of the optic disc region is proposed to construct a well-defined statistical atlas using non-linear registration and statistical analysis of deformation fields. The shape descriptor is defined as being composed of several statistical measures from the atlas. Analysis of the average model and its principal modes of deformation is performed on a healthy population. The components of the ASD show significant difference between pathological and healthy optic discs. We show that the ASD is able to characterize healthy and glaucomatous OD regions. The deviation map extracted from the atlas can be used to assist clinicians in an early detection of deformation abnormalities in the OD region.

4.1 Introduction

Geometric deformation of the optic disc (OD) region is one of the signs of many pathologies affecting the eye. One of the most prevalent pathology that affects the OD is glaucoma. It is characterized by nerve fiber defects caused by an abnormal increase in intra-ocular pressure (Chalam, 2011). Glaucoma has a global prevalence of 3.5% in the population aged 40 years and over, the risk increasing with age (Tham et al.). It is the third cause of blindness after diabetic retinopathy and age-related macular degeneration (Abramoff et al., 2010). Evaluation of OD appearance in the fundus image (see Fig. 4.1, left/middle) is one

of the diagnostic tests used clinically along with visual and intra-ocular pressure (IOP) tests (Simmons, 2006). Visual field abnormalities and IOP higher than 22 mm Hg are two clinical findings of glaucoma (Simmons, 2006). OD appearance can be visualized by standard color fundus photography. Changes can be very subtle, especially in early stages, and clinicians observe different abnormalities in the fundus images to assess early signs of glaucoma. These include generalized or localized enlargement of the optic cup, nerve fiber loss, asymmetry of the cups between the two eyes, narrowing of the neuroretinal rim and hemorrhages in the OD. The enlargement of the cup is evaluated with respect to the size of the disc. Secondary signs include nasal displacement of the blood vessels, peripapillary atrophy, translucency of the neuroretinal rim, development of vessels overpass and vessels kinks (Simmons, 2006). The final diagnosis of glaucoma is supported when at least two or more findings are present, especially in the presence of other risk factors such as age, sex, family history, identified genes associated with glaucoma, African descent or myopia (Simmons, 2006). If detected early, the progression of glaucoma can be slowed down by preventive treatments (Bussel et al., 2014). Patients with these symptoms need follow-up exams to check if there is an abnormal progression, but the early signs are difficult to detect on fundus image due to the variability of the OD shapes among patients.

The most commonly used index is the CDR which measures the ratio between the cup diameter and the OD diameter in the vertical direction (VCDR) (Cheng et al., 2013) (see Fig. 4.1). The index can also be defined as the square root of the ratio of the cup area over the disc area, called the linear CDR (LCDR) (Abramoff et al., 2007). These CDR measures are used in automatic glaucoma detection and achieve acceptable accuracy (Cheng et al., 2015; Liu et al., 2009; Abramoff et al., 2007; Wong et al., 2009b; Xu et al., 2013). Using this indicator requires an adequate segmentation of the disc and the cup. Thus, much research effort has been devoted to segmenting the OD and cup in fundus images (Cheng et al., 2013; Abramoff et al., 2007; Wong et al., 2009b; Zheng et al., 2013; Wong et al.). Other indices such as the ISNT rule (in a normal retina the neuroretinal rim width follows the decreasing order: inferior > superior > nasal > temporal (Nayak et al., 2009)) and the measurement of the nasal displacement of vessels (Fuente-Arriaga et al., 2014) and vessels kinks (Wong et al.), are used to determine the presence of glaucoma (see Fig. 4.1, right). While the CDR evaluates general enlargement of the cup, the ISNT rule evaluates its enlargement in the four main directions (temporal, nasal, inferior and superior).

But the usefulness and accuracy of these indicators are debated among ophthalmologists. Indeed, an OD with a CDR as low as 0.3 can be glaucomatous, while a CDR of 0.8 does not necessarily indicate glaucoma (Hancox O.D, 1999), which reduces the diagnostic accuracy of

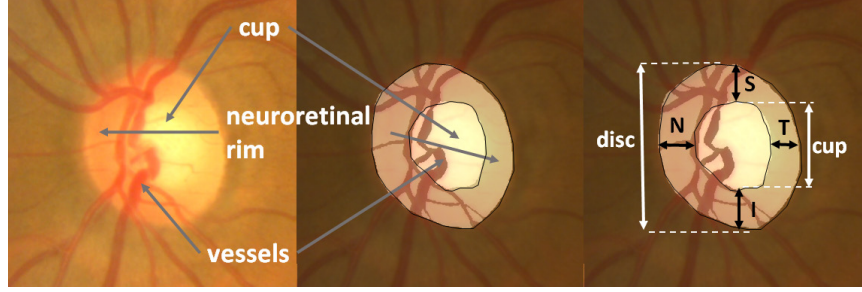


Figure 4.1 Anatomy of the optic disc (left, middle); ISNT rule and CDR (right).

this measurement. In a recent study, the ISNT rule, originally assessed on 457 normal fundus in 1988 (Jonas et al., 1992), was proven to have limited usefulness in assessing glaucomatous damage to the optic nerve (Morgan et al., 2012).

Simple geometric indicators extracted from fundus images, like the CDR and ISNT rule, are not sufficient to diagnose early geometric abnormalities which are signs of potential glaucomatous condition of the OD.

The early signs of glaucoma are very subtle, while the CDR and ISNT measures describe only advanced stage of glaucoma. Furthermore, the geometric deformations of the vessels, cup and disc are correlated because their geometric changes occur simultaneously. For example, a large disc size increases artificially the CDR but it does not indicate pathological condition as nerve fibers need the same space accross patients. In addition when the cup is enlarged, it can induce a nasal rejection of the vessels. The CDR does not evaluate vessels deformation nor local deformations of the cup. The ISNT rule does not account for vessels deformation either and evaluates only simple local deformations of the cup.

One way to implicitly exploit all the geometric information contained in the fundus images is to use statistics on deformation fields by computing an atlas of the anatomy of interest. Retinal atlases found in the literature allow detection of abnormalities such as imaging artifacts (Lee et al., 2010) or exudates (Ali et al., 2013) in the fundus image. The registration method used to build the atlas in these methods is an affine registration followed by a thin-plate spline warping guided by the main vessel arches (Lee et al., 2010). Thus, inside the OD, the geometric deformation is not fully described and is limited to affine registration, which restricts the statistical characterization of glaucoma that can be achieved using such an atlas. Finally, other researchers use Topological Component Analysis (Patterson et al., 2005) and Principal Orthogonal Decomposition (Balasubramanian et al., 2009) to characterize the topological changes between one reference exam and its follow-up exams and to quantify the progression of glaucoma. These techniques were not devised to take into account the

significant changes between images of different subjects and therefore are not applicable for inter-patients statistical analysis.

In this article, we propose to build a statistical atlas of the OD region to analyse the variability of this part of the retina within a healthy population. We build this OD atlas from a population of healthy retinæ using the most recent methods of non-linear registration (Vercauteren et al., 2008; Guimond et al., 2000) and statistical analysis (Arsigny et al., 2006; Lombaert et al., 2012). One major contribution of this work is a novel representation of the OD region (cup and rim), including the vessels, resulting in a well-defined atlas. The key to success in constructing our atlas is the use of Log-Demons registration combined with this local representation of the OD region. The proposed representation captures all the structures including the blood vessels that are likely to deform when the patient is subject to pathological condition. To construct this representation, we reject those vessels that cannot be registered between images and thereby form a probabilistic model containing only the statistically significant vessels. In this way, the atlas construction is not corrupted by the large residuals that would otherwise ensue from keeping all the vessels. An atlas-based shape descriptor (ASD) is then derived from the statistical atlas. This descriptor expresses the shape variability of the whole OD region. The main contribution of this work is to overcome the limitations of simple clinical indicators such as the CDR by providing a descriptor to identify abnormalities by characterizing any significant deviation from the normal geometric variability. The paper is organized as follows. In Section 4.2, we present the methods for constructing the atlas including registration, statistical analysis and defining the ASD. We also introduce a specific representation of the OD region used to build the atlas. In Section 4.3, we present the results of the atlas construction from a healthy population, along with some statistics on the ASD showing its ability to characterize OD normality versus abnormalities. Section 4.4 concludes this article and presents ongoing and future work.

4.2 Methodology

The construction of the atlas-based shape descriptor (ASD) involves five major steps: the extraction of an image patch centered on the optic disc, the segmentation of the anatomical structures leading to a suitable representation for registration, the construction of an average model through non-linear registration, the use of statistical tools to represent the atlas variability and finally the construction of ASD.

Fig. 4.2 illustrates the whole methodology to obtain the ASD, detailed in the following subsections.

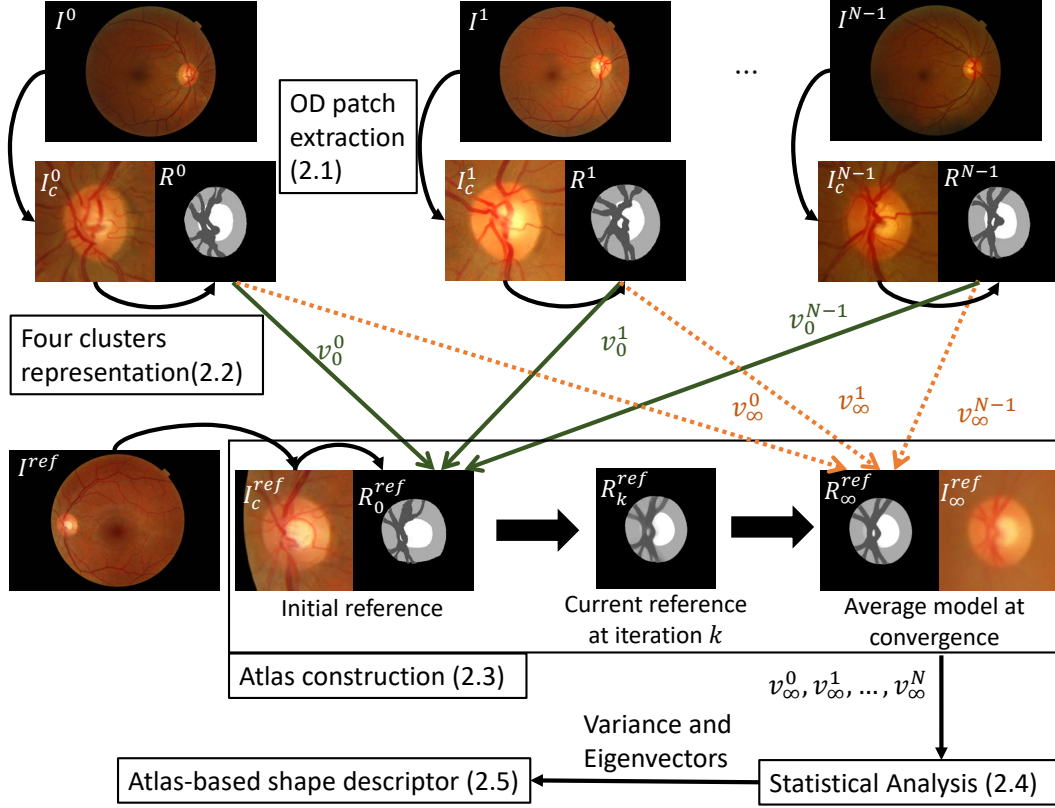


Figure 4.2 Methodology to form the ASD: Each OD is represented as a four-clusters image. The OD region atlas is constructed by iteratively registering the four-clusters representations to the current reference.

4.2.1 Extraction of the optic disc region patch

In the following, we consider that we have N fundus images noted I^i (i for the i^{th} fundus image) in a healthy population.

OD and macula localization

The method to simultaneously localize the macula and the optic disc (OD) in fundus images presented in Girard et al. (Girard et al., 2016) is used. First, several feature maps are processed from the color fundus images, highlighting different properties of the OD or the macula. The OD is defined as a sharp and bright area, radially symmetric and with blood vessels convergence. The macula is defined as an avascular dark area and radially symmetric. Seeds points are then placed in the image and evolve toward a set of candidate local minima for the macula. Similarly, circular seeds evolve toward candidate local maxima for the OD.

Each seed is given a score calculated from the different maps. Pair scores are formed resulting in the best macula/OD pair noted (x_{OD}^i, y_{OD}^i) and (x_{mac}^i, y_{mac}^i) .

Affine registration

Affine transformation occurs inevitably between fundus images from different acquisitions. Translation and rotation are due to the patient placement and eye movement during acquisition. Scaling is due to different ocular sizes in the population under study and also different resolutions from different retina cameras. Finally, a flip is necessary to map right eyes onto left eyes. The centers of the optic discs and maculae previously detected are used to parameterize these affine transformations. First, all right eyes are mirrored into left eyes by applying a horizontal flip around the vertical axis passing through the center of the image, whose coordinates are noted (x_c^i, y_c^i) . If the OD is located to the right of the macula, then the horizontal flip given in (4.1) is applied:

$$I^i(x, y) = \begin{cases} I^i(-x + 2x_c, y), & \text{if } (x_{mac}^i - x_{OD}^i) < 0 \\ I^i(x, y), & \text{if } (x_{mac}^i - x_{OD}^i) \geq 0 \end{cases} \quad (4.1)$$

Then a translation and a small rotation due to patient placement and eye movement are parameterized with the OD position (x_{OD}^i, y_{OD}^i) and the angle α_i between the horizontal and the line joining the macula and OD centers:

$$\alpha^i = \arctan \frac{-y_{mac}^i + y_{OD}^i}{(x_{mac}^i - x_{OD}^i)} \quad (4.2)$$

The scaling $s = \frac{d^{avg}}{d^i}$ is based on the distance d^i between the macula and the OD center :

$$d^i = \sqrt{(x_{mac}^i - x_{OD}^i)^2 + (y_{mac}^i - y_{OD}^i)^2} \quad (4.3)$$

We consider that the new image coordinate system is defined by the average of the angles and distances over the set of fundus images. This leads us to define the following affine transformation A^i applied to each I^i :

$$A^i \begin{vmatrix} x \\ y \end{vmatrix} = \frac{d^{avg}}{d^i} R_{(\alpha^i - \alpha^{avg})} \begin{vmatrix} x \\ y \end{vmatrix} + T^i \quad (4.4)$$

with

$$R_\alpha = \begin{vmatrix} \cos \alpha & -\sin \alpha \\ \sin \alpha & \cos \alpha \end{vmatrix} \quad (4.5)$$

$$T^i = \begin{vmatrix} x_{OD}^{avg} \\ y_{OD}^{avg} \end{vmatrix} - \frac{d^{avg}}{d^i} R_{(\alpha^i - \alpha^{avg})} \begin{vmatrix} x_{OD}^i \\ y_{OD}^i \end{vmatrix} \quad (4.6)$$

$$d^{avg} = \frac{1}{N} \sum_i^N d^i \quad (4.7)$$

$$\alpha^{avg} = \frac{1}{N} \sum_i^N \alpha^i \text{ with } \alpha^i \in [-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}] \quad (4.8)$$

After applying the affine transformation, each fundus image is cropped around the OD to form a square patch of size $m \times m$ noted I_c^i that we will use from now on (m is set to 384).

4.2.2 Four-clusters representation of the OD region

We propose a representation of the OD region that contains the main structures inside that area of the retina: the neuroretinal rim, the cup and the blood vessels. Generalized or localized enlargement of the optic cup, narrowing of the neuroretinal rim and nasal displacement of the blood vessels are geometric deformation occurring on these structures for a pathological OD. Thus the proposed representation takes into account these pathological signs.

OD and cup segmentation

Segmentation of the OD is achieved via a local K-means clustering applied to color coordinates in polar space followed by a polynomial fitting regularization step (Girard et al., 2016). This segmentation method achieves a very competitive overlapping ratio of 0.9 on the MESSIDOR database (Decencière et al., 2014). The cup is located using an ellipse fitting method. This is achieved by locating the high gradients in polar space; the resulting ellipse is the one that maximizes gradients along its borders (see Fig. 4.3).

Vessels segmentation

Ultimately, we want to be able to analyse not only the optic cup's deformation but also the vessels' displacement. One of the signs of pathological OD is the displacement of blood vessels. To segment the vessels inside the OD, a K-means clustering is performed in RGB space, considering that there are three classes inside the OD (see Fig. 4.4). The class whose average color is closest to dark red is then labeled as the vessels.

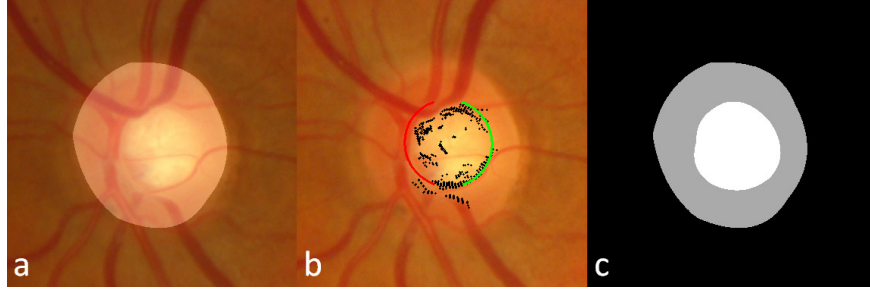


Figure 4.3 OD and cup segmentation: a) OD region patch with disc segmentation from (Girard et al., 2016); b) cup segmentation by ellipse fitting (the fitted ellipse is marked in red and green, high polar gradients are marked in black); c) cup and neuroretinal rim clusters.

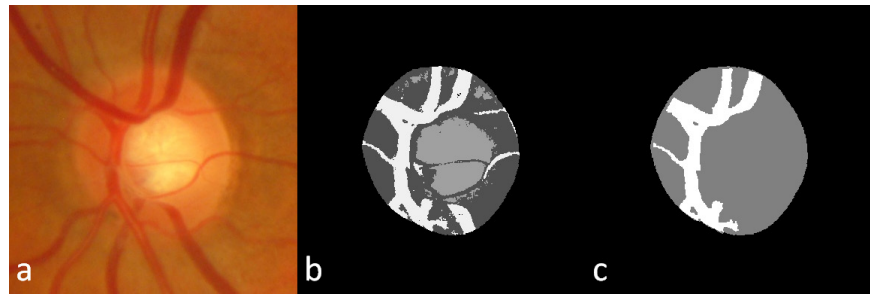


Figure 4.4 Initial vessels segmentation: a) OD region patch; b) K-means clustering with $K=3$; c) Selection of the vessels cluster.

However, this initial K-means method segments all the vessels that are visible in the OD region but some smaller vessels will be present in only a few of the images. It would not be relevant to consider their displacement in our model. Moreover, due to topological changes that can affect these vessels, it is not guaranteed that we will be able to register them without large residuals between two optic disc representations, which would corrupt the atlas statistics. Therefore, to find the statistically significant vessels that the registration method will handle correctly, a vessels average model is constructed from the vessels and disc representation obtained previously (see Fig. 4.4 c), using the method described in subsection 4.2.3 below. The resulting vessels average model is used to generate a simplified vessels model that contains only the statistically significant vessels, i.e. those that are common to all the OD images in the atlas population and that we will be able to register without residuals. This simplified vessels model is obtained by thresholding the average model (see Fig. 4.5) so that at each non-zero locations of the simplified model the probability to have a vessel after registration onto the vessels average model is over 75%. This value is a trade-off that is set to have the most simple vessels model while keeping the most significant vessels.

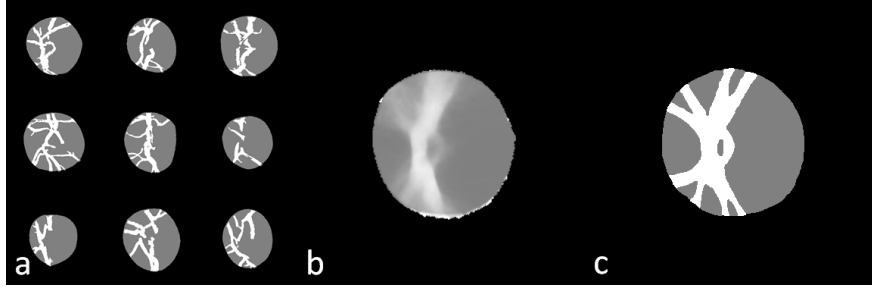


Figure 4.5 Construction of simplified vessels model: a) initial vessels segmentations via K-means; b) vessels average model; c) simplified vessels model obtained by thresholding the average model.

We can see in Fig. 4.5 that this simplified model is actually related to the main branches of the vessels in the OD. The final vessel segmentation is obtained by registering this simplified vessel model onto the initial K-means vessel segmentation using the Log-Demons algorithm (Vercauteren et al., 2008), presented in subsection 4.2.3 below (see Fig. 4.6 b). We end up with an image comprising four clusters representing the background, the vessels, the cup and the rim (Fig. 4.6 c). The OD region atlas, constructed from this simplified four-clusters representation, is noted R .

4.2.3 Construction of the OD region atlas

The atlas construction method consists in finding the average model and the pairwise geometric transformations between the average model and each OD image.

OD region registration

The Log-Demons algorithm (Vercauteren et al., 2008) is used to perform the pairwise registration between two OD region representations R^i and R^{ref} . The registration is modeled by a deformation field that encodes at each image position the displacement vector. The Log-Demons algorithm is a fast iterative method that enforces the diffeomorphic properties of the resulting deformation field by computing stationary velocity fields defined by the following ordinary differential equation $v(x) = \frac{d}{dt}\phi(t)$. The exponential of the velocity field is a solution of this ordinary differential equation at time 1, i.e. $\phi = \exp(v)$. The diffeomorphic properties of the transformation ensure that no folding will appear in the deformation field. This is the model we want for the OD region because the geometric deformation that appears in this region should be smooth and with no folding. The fact that we manipulate velocity fields in the exponential map guarantees that the corresponding deformation field ϕ is diffeo-

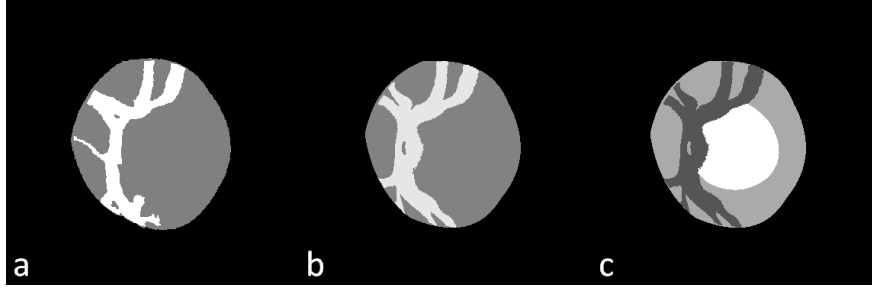


Figure 4.6 Construction of four-clusters representation: a) initial vessels segmentation via K-means; b) simplified vessels model registered onto K-means vessels segmentation; c) final four-clusters representation.

morphic. The Log-Demons algorithm can be formulated as a minimization of energy E with the resulting velocity field v and an auxiliary variable v_c , called the correspondences. This variable is introduced to separate the energy minimization into two steps: one with respect to the correspondences v_c with v fixed and the other with respect to the transformation v with v_c fixed:

$$E(R^i, R^{ref}, v, v_c) = \frac{1}{\sigma_i^2} \|R^{ref} - R^i \circ \exp(v_c)\|^2 + \frac{1}{\sigma_x^2} \|v_c - v\|^2 + \frac{1}{\sigma_T^2} \|\nabla v\|^2 \quad (4.9)$$

where σ_i^2 is the error we allow on the intensities, σ_x^2 is the error we allow between the transformation and the correspondences and σ_T^2 is a smoothing parameter. At each iteration of the Log-Demons algorithm, we first find the update u to apply to the velocity field which is the minimization of the first part of (4.9) (we make the same assumptions as in Vercauteren et al. (Vercauteren et al., 2008), namely that $\sigma_x^2 \approx 1$ and $\sigma_i^2 \approx \|R^{ref} - R^i \circ \exp(v)\|^2$):

$$u = \nabla \widetilde{R}^i \frac{R^{ref} - \widetilde{R}^i}{\|R^{ref} - \widetilde{R}^i\|^2 + \|\nabla \widetilde{R}^i\|^2} \quad (4.10)$$

where

$$\widetilde{R}^i = R^i \circ \exp(v) \quad (4.11)$$

Then, the second minimization is performed with two Gaussian regularizations corresponding to convolutions with Gaussian kernels: one, which has a fluid behavior, on the update field obtained in (4.10); the other, which corresponds to an elastic regularization, on the velocity field itself:

$$v = v + u * K_{fluid} \quad (4.12)$$

$$v = v * K_{diff} \quad (4.13)$$

where K_{fluid} and K_{diff} are Gaussian kernels with standard deviations of σ_{fluid} and σ_{diff} respectively.

The alternation between the two minimization steps (correspondences update and field regularization) accelerates the minimization of the energy. The addition in (4.12) is possible thanks to the Baker-Campbell-Hausdorff approximation that simplifies the addition of the update u to the velocity field ($\exp(v) \circ \exp(u) \approx \exp(v + u)$). The Scaling and Squaring method (Higham, 2009) is used to efficiently calculate exponentials of fields. A multiresolution scheme is used to accelerate the computation by reducing the number of iterations of the minimization at each scale. We first start with a downscaled representation and apply the resulting velocity field to the upscaled representation.

Average model construction

The average model is constructed following the iterative method of Guimond et al. (Guimond et al., 2000). A reference $R_{(k=0)}^{ref}$ is first arbitrarily chosen from the set of OD images. At each iteration k , each OD representation R^i is registered to R_k^{ref} by means of the diffeomorphic transformation $\phi_k^i = \exp(v_k^i)$ obtained with the Log-Demons algorithm.

After registering each R^i to R_k^{ref} with the corresponding velocity field v_k^i , we average the intensities of the resulting registered images:

$$R_k^{ref'} = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} R^i \circ \exp(v_k^i) \quad (4.14)$$

The inverse of the average velocity field is next applied to $R_k^{ref'}$. This transformation brings the current reference toward the average model. As the Log-Demons method returns a velocity field, it can be directly averaged or inverted using the log-Euclidean framework described in Arsigny et al. (Arsigny et al., 2006), which simplifies calculation of the transformation to apply to $R_k^{ref'}$.

$$R_{k+1}^{ref} = R_k^{ref'} \circ \exp\left(-\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} v_k^i\right) \quad (4.15)$$

The final average model R_∞^{ref} is obtained when the inverse of the average velocity field approaches a null displacement field, ie. $R_\infty^{ref} \circ \exp\left(-\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} v_\infty^i\right) = R_\infty^{ref}$. A few iterations (less than 10) are usually sufficient to reach this solution.

The RGB average model I_∞^{ref} can be calculated by applying the final velocity fields v_∞^i to

the three-color channels:

$$I_{\infty}^{ref} = \sum_{i=0}^{N-1} I_c^i \circ \exp(v_{\infty}^i) \quad (4.16)$$

4.2.4 Statistical Analysis

The statistical analysis step aims at studying the variability of geometric deformations in the atlas population. We have constructed the average model that allows us to compute the velocity fields v_{∞}^i from all the images of the atlas onto the average model. These velocity fields represent the range of geometric deformations that exists in the set of OD regions used to build the atlas. Since the space of velocity fields is a vector space (i.e. the addition of two velocity fields is meaningful), the standard statistical analysis tools are available.

Variance field

First, we calculate the variance of the velocity fields. The variance field can be formulated as follows:

$$\sigma_{R_{\infty}}^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} v_i^2 \quad (4.17)$$

The variance field quantifies the expected velocity (or deformation) at each position, thereby revealing the locations in the OD region having the highest geometric variability in the atlas population.

Principal component analysis

Another way to study the variability more globally is to identify the principal modes of variation using principal component analysis (PCA). Each velocity field contains $M = 2m^2$ velocities at each point of the grid of size $m \times m$. If we want to construct the $M \times N$ matrix V of all velocity fields from the N images, $V = (v^0, v^1, \dots, v^{N-1})$ the covariance matrix $\Sigma = VV^T$ will be huge and the Eigen decomposition $\Sigma = P\Lambda P^T$, with P the matrix of eigenvectors, exceedingly costly to compute. Furthermore, the decomposition will lead to $(N - 1)$ meaningful eigenvectors as the covariance matrix will be of rank $(N - 1)$. Turk and Pentland (Turk and Pentland, 1991) showed that VE corresponds to the eigenvectors matrix P of the covariance matrix where E is the eigenvector matrix of the $N \times N$ matrix $\Gamma = V^T V$.

We will use these two atlas statistics, namely the variance field and PCA, to propose the atlas-based shape descriptor.

4.2.5 Atlas-based shape descriptor

Let us consider a new fundus image I^{new} . First, we perform macula and OD localization and apply the affine registration to obtain the OD region patch I_c^{new} . Second, we compute the corresponding four-clusters representation R^{new} as shown in section 4.2.2 above. Third, we project R^{new} onto the atlas by computing its velocity field v^{new} to the average model R_∞^{ref} . The local deviation map d^{new} is computed by dividing the velocity field by the variance field:

$$d^{new} = \frac{v^{new}}{\sigma_{R_\infty}} \quad (4.18)$$

Local velocity values are thereby weighted by the corresponding variance values: where the atlas variance is high, a high velocity will be less significant; on the contrary, where the atlas variance is low, a low velocity will become more significant.

The projection p_j of the new velocity field v^{new} onto the j^{th} mode of variation (from the PCA), can be written as:

$$p_j = v^{new} \cdot (VE)_j \quad (4.19)$$

The atlas-based shape descriptor we propose is composed of the maximum d_{max} and the mean d_{avg} of the local deviation map and of the projections onto all the modes of variation :

$$ASD = [d_{avg}, d_{max}, p_0, p_1, \dots, p_{N-1}] \quad (4.20)$$

4.3 Experiments and discussion

We first validated the construction of the statistical atlas by comparing the registration residuals resulting from using different representations and different registration methods. Then, the OD statistical atlas was further validated by analysing the average model and its variance field and principal variation modes. Finally, we examined whether the ASD was able to distinguish between healthy cases and pathological conditions such as glaucomatous or prone to develop abnormalities ODs.

4.3.1 Construction of the OD atlas

We selected 60 healthy fundus images from the MESSIDOR database (Decencière et al., 2014), each having a wholly visible OD and cup and therefore a high confidence in the

segmentation accuracy, to construct the statistical atlas. These images were captured using a Topcon TRC NW6 non-mydratic retinal camera with a 45 degree field of view. The image sizes were 1440x960, 2240x1488 or 2304x1536 pixels.

A glaucoma specialist was asked to eventually correct the automatic results of the segmentation by manually adjusting the optic cup and disc boundaries. This step was required to avoid any bias in the atlas construction method and the proposed descriptor.

To validate the construction of the OD atlas, including the choice of representation and the registration method, we evaluated quantitatively the residuals from the registration phase. The residual is defined as follows, with R_{∞}^{ref} the average model:

$$residual^i = \|R_{\infty}^{ref} - R^i \circ \exp(v^i)\|^2 \quad (4.21)$$

The regularization parameters of the Log-Demons algorithm, σ_{fluid} and σ_{diff} , were both set to 1.5 to constrain the smoothness of the transformation. This values were set by minimizing the registration residuals on a random set of OD representation from MESSIDOR dataset.

We compare the residuals from the atlas construction to evaluate the contribution of the Log-Demons registration method over simpler affine registration used in this work and in Lee et al (Lee et al., 2010). Likewise, the proposed four-clusters representation of the OD region was compared to the grayscale representation, obtained by averaging the R,G and B intensities. The impact of a large registration residual is that when we average the registered image intensities to form the average model, the edges will be blurry and hence not well preserved. Furthermore, the variability will not be correctly calculated as the optic discs will not be registered correctly onto the average model.

Fig. 4.7 shows how the residuals evolve as a function of the number of iterations in the average model construction process. Clearly, using the 4-clusters representation is better than the grayscale representation and Log-Demons registration performs better than affine registration. We achieve the best average residual using Log-Demons and the 4-clusters representation. As expected, the affine registration residual does not decrease after the first iteration because the average model is directly calculated from the affine transformation. From these results, we can first see that the smooth diffeomorphic transformation, which has more degrees of freedom than an affine transformation, reduces registration errors. Second, the 4-clusters representation is less complex to register for the Log-Demons than the grayscale representation. The grayscale representation leads to incorrect registrations because the gradients and the disc and cup edges that contribute to the velocity update are noisy and the small vessels are difficult to register. The strength of our representation is that we

extract only the statistically significant vessels inside the OD region and the registration is not corrupted by vessels that are not present in the whole population. For example, the cilioretinal artery coming from the temporal side of the OD is present only in 30% of retinae (Chalam, 2011).

We evaluate that the resulting average model is well defined by calculating the norm of the average of velocity fields $\|\frac{1}{N} \sum_{i=0}^N v_k^i\|$ and observe how this quantity evolves throughout the minimization (see Fig. 4.7). The norm of the average of velocity fields converges after four iterations and its final value corresponds to a change of less than 0.5 pixels on average.

Next, we conducted a test to determine the influence of the choice of initial reference image $R_{k=0}^{ref}$; five different images, chosen randomly, were tested. We can observe in Fig. 4.8 the initial references, their 4-clusters representations and the corresponding final average models. The resulting average models are very similar. This is confirmed by the fact that after four iterations, the average and standard deviation of the root-mean square error (RMSE) of intensities between the 5 average models is very low (see Fig. 4.9).

These results indicate that the average model construction behaves well with the representation we have chosen and that it is robust with respect the choice of the first reference image.

4.3.2 Optic disc atlas analysis

We can now present the results of the statistical analysis of the average model and its variability measures (local variance and principal components). First, we analysed the average model qualitatively. In Fig. 4.10, we can observe that the average model constructed with only affine registration is very blurry. By contrast, using the Log-Demons registration results in well-preserved edges of the principal anatomical structures, namely the cup, the disc and the vessels, while keeping a smooth and invertible transformation. The variance field is shown in Fig. 4.10 c). This map emphasizes that the variability is high for the vessels inside the OD, while it is moderate on the boundaries of the OD and cup and low inside the neuroretinal rim.

The average OD model is slightly elliptical with the vertical axis as the major axis, which is consistent with normal anatomy (Simmons, 2006). The LCDR of the average model is 0.49 and the VCDR is 0.51, which are close to the average of the CDR measures in the atlas population (0.51 for both the LCDR and VCDR). The cup's location is slightly temporal with respect to the center of the OD and the ISNT rule ($I > S > N > T$) is respected (see Fig. 4.11).

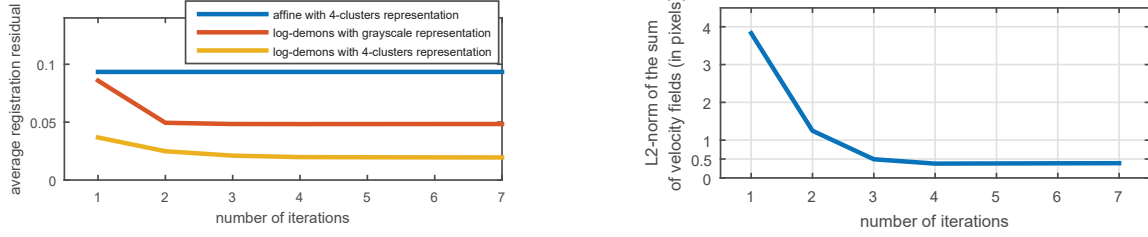


Figure 4.7 Left: Registration residual during average model construction for different registration methods and OD region representations. Right: Norm of the average of velocity fields $\|\frac{1}{N} \sum_{i=0}^N v_k^i\|$ during average model construction.

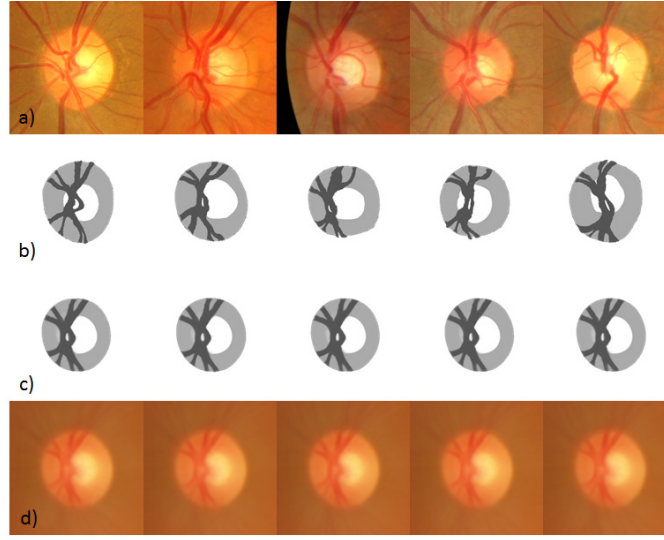


Figure 4.8 Influence of initial reference selection: a) initial image chosen as reference; b) corresponding 4-clusters representation $R_{k=0}^{ref}$; c) resulting final average model R_{∞}^{ref} ; d) corresponding average model I_{∞}^{ref} in RGB space.

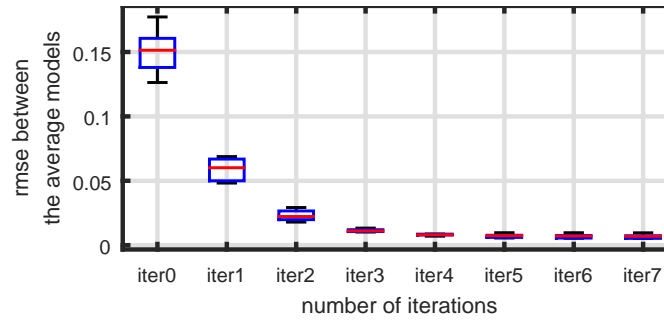


Figure 4.9 RMSE between the 5 average models constructed from 5 different initial reference images.

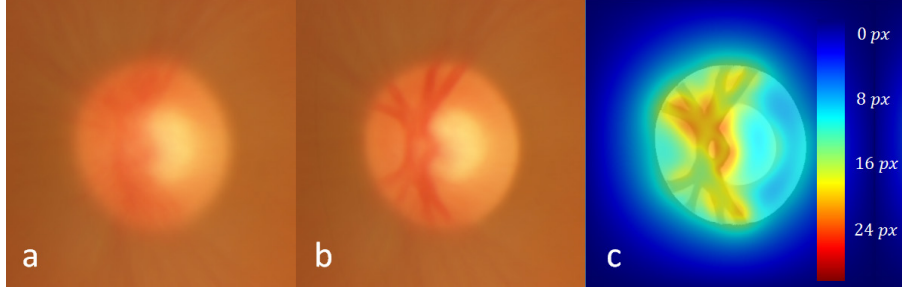


Figure 4.10 Atlas analysis: a) average model calculated using only affine registration; b) average model using Log-Demons algorithm; c) variance map of model in b).

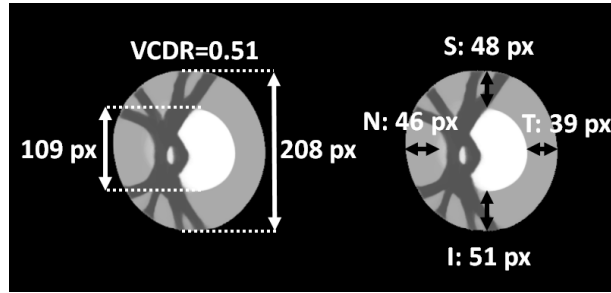


Figure 4.11 Anatomical validity of average model: VCDR measure and conformity with ISNT rule (lengths indicated in pixels.)

The principal component analysis applied to the OD atlas is another way to visualize the variability. Rather than expressing the variability locally, the eigenvectors represent velocity fields and therefore global displacement. Each eigenvector explains a proportion of the total variability equal to its eigenvalue divided by the sum of all eigenvalues.

We observe the first eigenvector, explaining 29% of the variability, in Fig. 4.12. This figure shows the principal deformation covering the range of variability from -2σ to 2σ and the corresponding closest OD image from the atlas projected onto the eigenvector. The first mode corresponds to a simultaneous enlargement of the disc and the cup. The size of the cup is more variable horizontally, thus a vertical enlargement of the cup would more likely be abnormal than a horizontal one.

The second eigenvector, explaining 22% of the variability, corresponds to a nasal displacement of the vessels as they are pushed by the enlargement of the cup (see Fig. 4.12 left). Interestingly, this mode of variation characterizes a type of deformation that is one of the less-specific clinical signs of glaucoma (Simmons, 2006).

The two following eigenvectors, explaining respectively 10% and 9% of the variability, are close to small rotations with different centers (see Fig. 4.13). These two eigenvectors are

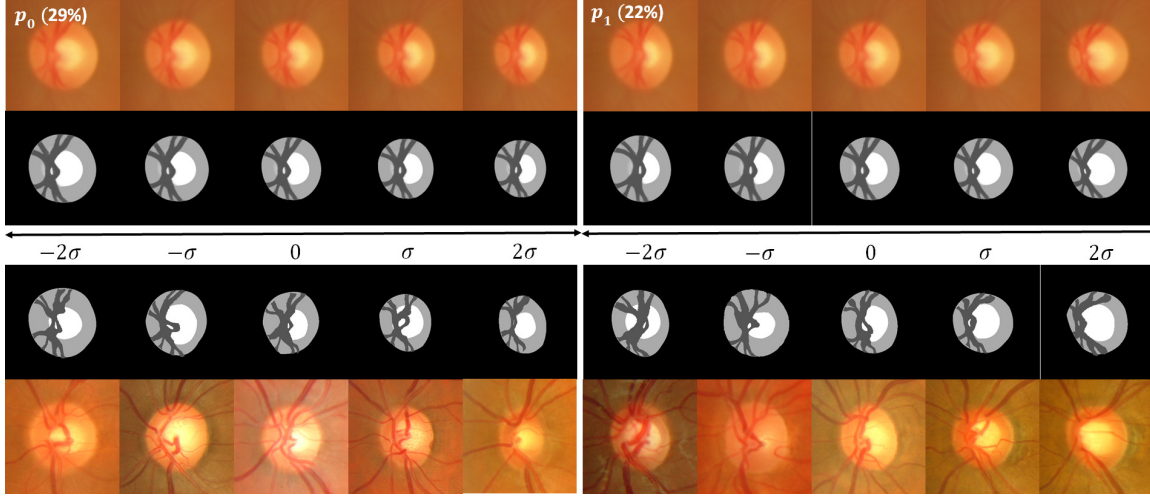


Figure 4.12 First (right) and second (left) mode of variation: (first row) $\exp((VE)_0)$ applied to RGB average model; (second row) corresponding four-clusters average model; (last two rows) closest element of the database to the corresponding $\exp(\alpha(VE)_{1,2})$, with $\alpha \in [-2; -1; 0; 1; 2]$.

certainly related to the eye placement during the image acquisition. The fifth eigenvector (accounting for 6% of the variability) is a vertical stretching of the OD combined with a vertical stretching of the cup (see Fig. 4.13). These first five eigenvectors explain 76% of the variability in the atlas population.

The sixth eigenvector, shown in Fig. 4.14, explains 4% of the variability and corresponds to an horizontal enlargement of the cup while the disc boundary does not move. The seventh eigenvector, illustrated in Fig. 4.14, explains 3% of the variability and corresponds mainly to a vertical enlargement of the cup. It is important to note that this two modes characterize specific deformations that can help to detect glaucoma.

The first 10 eigenvectors explain 90% of the variability, while the first 20 account for 96.4% of the variability (see Fig. 4.15).

4.3.3 Assessing abnormal conditions using the atlas shape descriptor

We want to evaluate the ability of the ASD to capture early changes in the geometry of optic disc and characterize pathological cases. Experiments are conducted on two datasets. The first one contains 16 OD-centered fundus images from Ibn-El-Haythem, Algiers, Algeria. These fundus images have been identified as pathological by two ophthalmologists. Pathological case present symptomatic signs and needs, according to the ophthalmologists, close follow-up examination to control the potential evolution of the pathology which is important to detect as early as possible. For the second dataset, 255 fundus images were acquired from

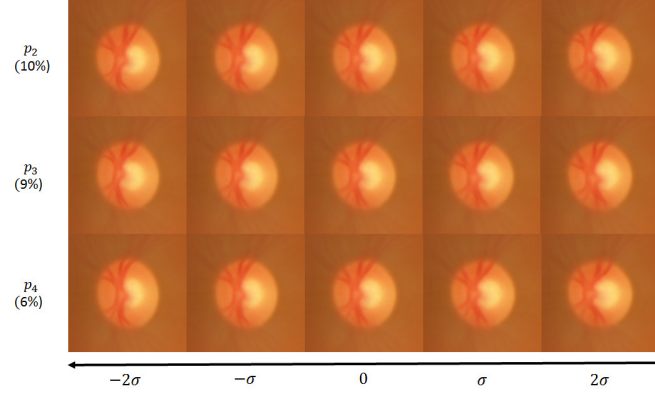


Figure 4.13 Third, fourth and fifth modes of variation applied to RGB average model ($\exp((VE)_i)$ with $i \in [2; 3; 4]$).

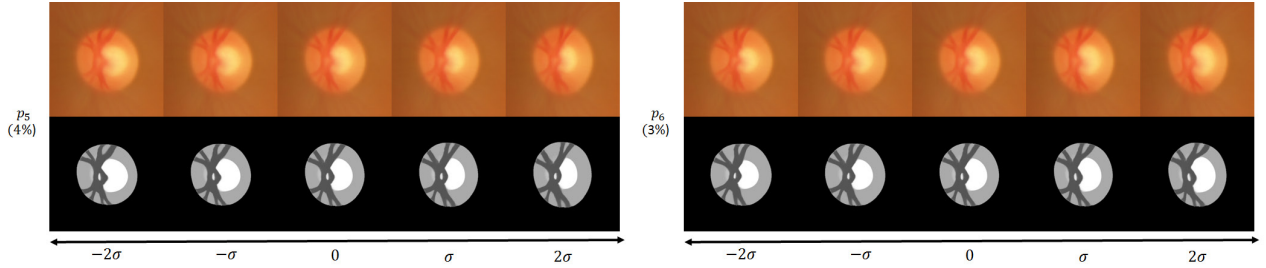


Figure 4.14 right: Sixth mode of variation applied to RGB and four-clusters average model ($\exp((VE)_5)$); left: Seventh mode of variation applied to RGB and four-clusters average model ($\exp((VE)_6)$).

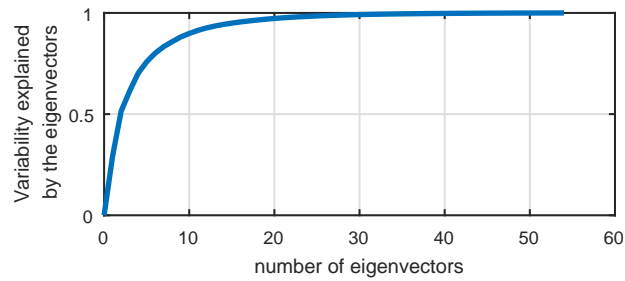


Figure 4.15 Cumulative percentage of variability explained by the eigenvectors.

the CARA screening platform (Diagnos Inc., Montreal, Canada). These images were captured using digital retina cameras from different manufacturers (Centervue, Canon, Topcon and Zeiss) with a 45 degree field of view and are of size 1620x1444, 2196x1958, 2592x1944 or 3872x2592 pixels. Among the 255 images, 126 fundus images were identified as glaucomatous cases by two ophthalmologists. The other 129 fundus images were not suspected to

have glaucoma and considered to be healthy.

The box plots of the distribution of several ASD components are shown in Fig. 4.16 for the four resulting population (atlas, healthy, pathological and glaucomatous). We can see that for all of these measures the atlas and healthy groups' distributions follow each other closely while the pathological and glaucomatous group is always shifted with respect to the other two. The results of Mann-Whitney test show strong difference between healthy and pathological or glaucoma population with most of the time a p-value less than 0.0001 (see in Table 6.2).

Scatter plot on the two variables p_{47} and p_{59} show that these 2 components of the ASD are uncorrelated (see in Fig.4.17).

These components of the ASD correspond to the projection on a specific eigenvector of the atlas. We have already seen that p_5 looks like an enlargement of the cup horizontally. In Fig. 4.18, we show the projection corresponding to p_{47} and p_{59} . Interestingly, this seems visually to correspond to a vertical and horizontal displacement of the cup respectively.

We can see in Fig.4.19 that the linear CDR (LCDR) is uncorrelated with p_{47} . The LCDR is the square root of the ratio of the cup area over the disc area. It shows that the ASD has at least one component with discriminative information not present in LCDR.

In summary, several components of the ASD show significant differences between glaucomatous and healthy ODs while the healthy ODs lie inside the expected variability of the atlas. While some components of the ASD have low discriminating power to characterize glaucoma by themselves, most of the components of the ASD are uncorrelated with each other, which is very promising for the prospect of combining several ASD components to improve their discriminating power and specialize them for a specific pathology affected by specific geometric

Table 4.1 Significance difference between healthy and abnormal OD with CDR and ASD

	HEALTHY	PATHOLOGICAL		GLAUCOMA	
	Mean \pm Std	Mean \pm Std	p -value ^a	Mean \pm Std	p -value ^a
LCDR	0.48 \pm 0.05	0.54 \pm 0.05	<0.0001	0.59 \pm 0.07	<0.0001
max deviation	0.22 \pm 0.05	0.31 \pm 0.17	<0.01	0.41 \pm 0.19	< 0.0001
p_5	-0.07 \pm 0.12	0.05 \pm 0.13	<0.001	0.08 \pm 0.16	<0.0001
p_{27}	-0.06 \pm 0.20	0.09 \pm 0.18	<0.0001	0.11 \pm 0.23	<0.0001
p_{32}	-0.05 \pm 0.22	0.09 \pm 0.20	<0.01	0.17 \pm 0.24	<0.0001
p_{47}	0.10 \pm 0.09	-0.23 \pm 0.24	<0.001	-0.37 \pm 0.38	<0.0001
p_{59}	0.05 \pm 0.19	-0.28 \pm 0.21	<0.0001	-0.49 \pm 0.47	<0.0001

^a for Mann-Whitney test

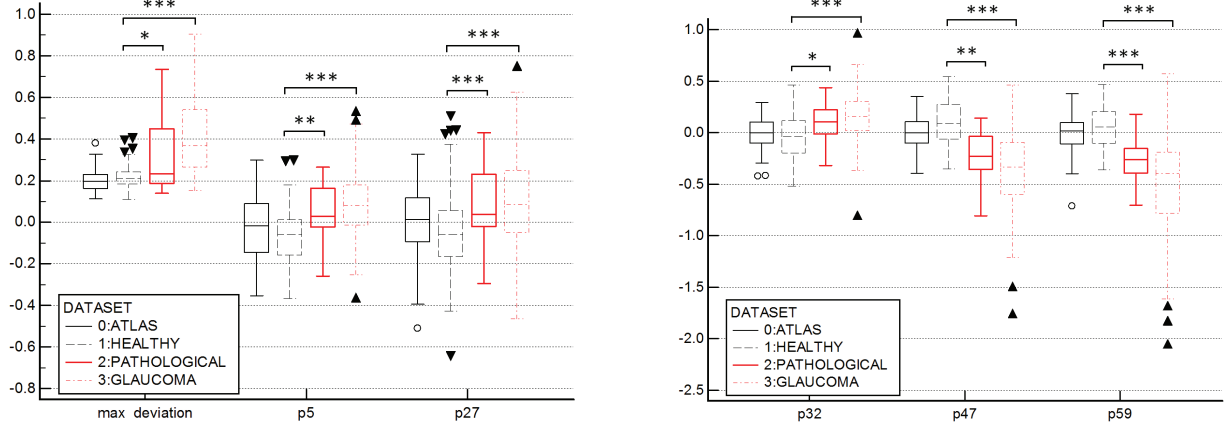


Figure 4.16 right: Distribution of measures between the four image sets, for d_{max} , p_5 and p_{27} . P-value of Mann-Whitney test of ***: <0.0001 , **: <0.001 , *: <0.01 ; left: Distribution of measures between the four image sets, for p_{32} , p_{47} and p_{59} . P-value of Mann-Whitney test of ***: <0.0001 , **: <0.001 , *: <0.01

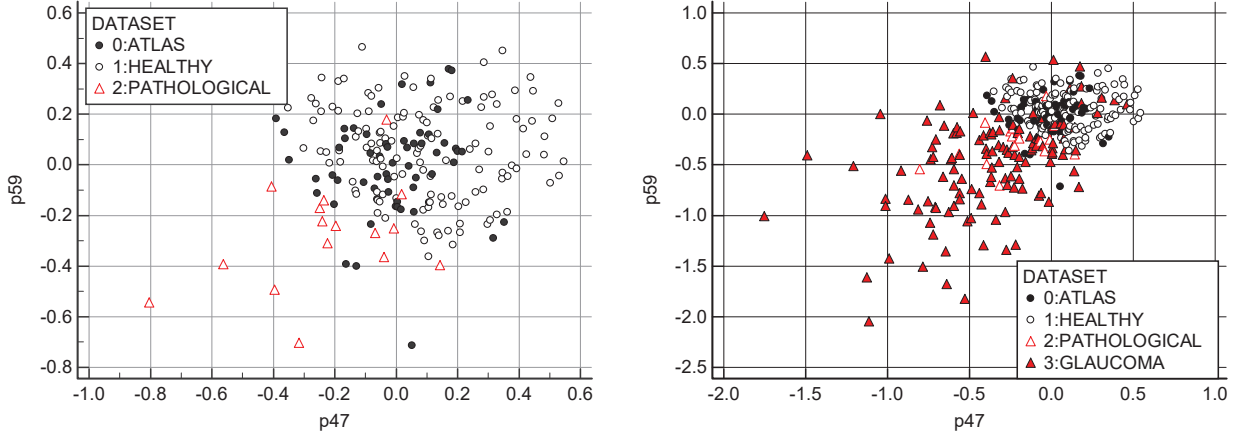


Figure 4.17 left: Scatterplot of atlas, healthy and pathological along 2 components of the atlas-based shape descriptor; right: Scatterplot of atlas, healthy, pathological and glaucomatous along 2 components of the atlas-based shape descriptor.

deformations.

4.4 Discussion and Conclusion

We have proposed a method to construct a statistical atlas-based shape descriptor to represent the geometric deformation of the optic disc (OD) region in fundus images. It is the first time that a validated atlas of the optic disc region is constructed. The atlas construction

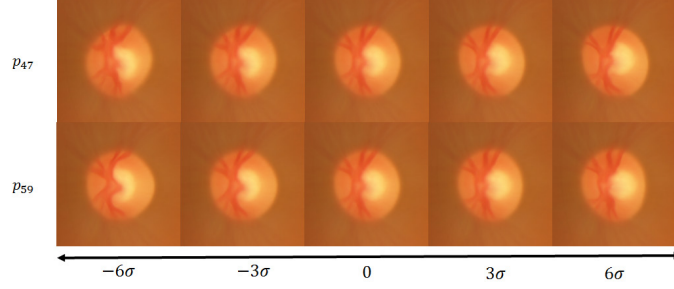


Figure 4.18 p_{47} and p_{59} corresponding mode of variation applied to the RGB average model.

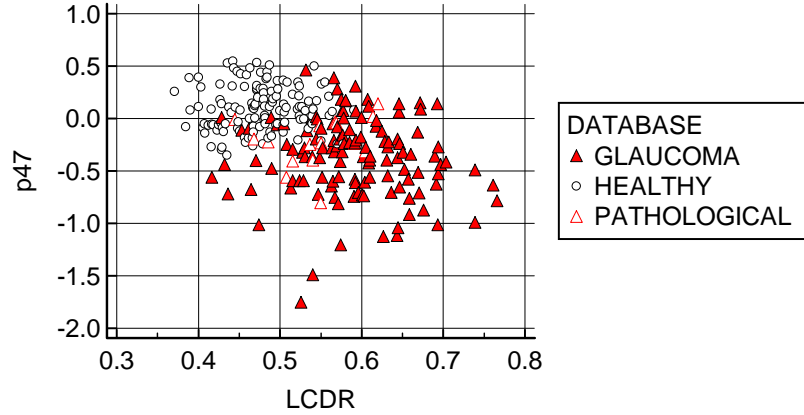


Figure 4.19 Scatterplot showing that CDR is uncorrelated with the measure extracted from the ASD.

methods has been validated and the resulting components of the ASD has been analyzed. Finally, we have showed that these components were able to characterize discriminative deformation and therefore distinguish between healthy ODs and pathological ODs.

The CDR is a good measure for comparative exam but is not able to deal with the variability of OD shape among patients, for example OD size. This is the strength of our new atlas approach that through the shape descriptor, obtained from a principal component analysis of the atlas velocity fields, we are able to separate the OD size variability among healthy patients from the pathological variability. Therefore, the ASD is able to characterize abnormalities from only one fundus image. We have shown that the atlas-based shape descriptor (ASD) is able to distinguish normality as well as abnormalities including glaucoma. Many components of the ASD are uncorrelated with CDR measures, which confirms that all the available geometric information is not being exploited when using only the CDR. Additionally, the CDR is specific to describing glaucoma, while the ASD can highlight any significant deviation from the average mode and can reveal more signs than the CDR.

One big advantage of the atlas approach is the easiness to interpret results and what have been learned in the atlas. We have already seen that each element of the ASD has a geometric meaning and that we can visualize the modes as a geometric deformation and therefore explain on which deformation mode a pathological OD is outside the healthy variability. Furthermore, the local deviation map d_{new} is very useful to track the local deformations that are outside the atlas variability (see in Fig. 4.20). The ASD is able to assist the clinicians in the assessment of pathological ODs and supplement the use of clinical measures such as the CDR. The local deviation map highlights the local deformation and can assist the clinicians to detect these early local deformation.

To further assist the clinicians, the statistical atlas will help the clinicians in early glaucoma detection and stratification with the computation of a new glaucoma likelihood score calculated from the ASD. More generally, this statistical atlas will help to study the correlation of the ASD components with clinical assessment in pathologic cases. We will be able to analyze and quantify the morphological variability of optic disc region in healthy populations and better understand ethnic differences. As well, we will be able to study the asymmetry of the optic disc region abnormalities between right and left eyes.

In this work, the statistical atlas is constructed with healthy OD region to model the variability of a healthy population regardless of other demographic data. With added information such as age, we would be able to construct a longitudinal statistical atlas to analyze the variability due to aging and those related to a pathology. Furthermore, the atlas construction framework could be extended to characterize 3D deformations with optical coherence tomography (OCT) exams of the optic disc. The 3D shape of the optic disc carries useful information and the variability could be studied using the same framework by adapting the registration procedure to 3D velocity fields.

However, the number of fundus images chosen to construct the atlas is currently limited. We chose to validate each segmentation by an ophthalmologist so that the results of the study are not biased by any segmentation errors. The similarity of the ASD components between the atlas population and the other 129 healthy population however indicates that the current atlas represents well an unknown healthy population. In addition, our method for constructing the average model is incremental so we can easily add new ODs to the average model. An easy way is to begin with the current average model as the representation and iterate toward the new average model. So adding new patients to the atlas is fast which is a real advantage of an atlas approach.

In this study, only one ophthalmologist has validated the segmentation. Thus, the inter-expert variability in OD region segmentation should be studied. For future improvements, we

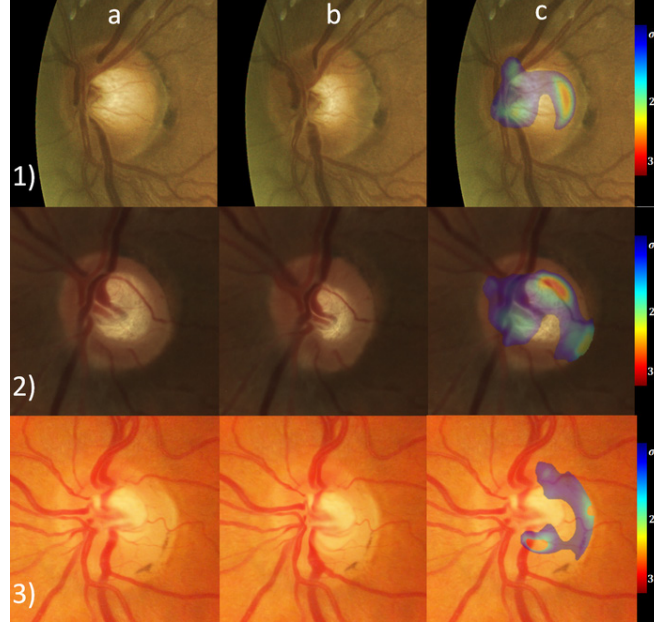


Figure 4.20 3 pathological ODs with Column a) the original cropped OD; Column b) the OD with the velocity field toward the average model applied; Column c) the local deviation map superimposed onto the original cropped OD. The local abnormalities lie on the temporal side of the cup and also on the vessels on the nasal side (Row 1), on the superior side of the cup and on the nasal rejection of the inferior vessels (Row 2) and on the inferior side of the cup (Row 3).

could construct the atlas from the average segmentation of multiple experts when available.

As for now, the proposed method is semi-automatic. Full automatic cup segmentation could be achieved with the recent development of deep learning techniques. However, lack of annotated data requires realistic data augmentation, especially for medical images. Our proposed atlas would be able to procure realistic deformation of the optic disc region and therefore improve automatic segmentation of the OD region.

Ongoing work focus on gathering more pathological data and then proposing a method to construct specific scores derived from the ASD, specialized to detect different pathologies.

Disclosures

The authors declare that there are no conflicts of interest related to this article.

Acknowledgment

The authors would like to thank the research groups that made the MESSIDOR image database available to the research community. The authors also wish to acknowledge the financial support from the MEDITIS biomedical program and from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The authors would like to thank Philippe Debanné for revising this manuscript, Dr. Hadi Chakor from Diagnos Inc. and Dr. Moatez Billah Mekki from Ibn-El-Haythem for sharing their data and expertise.

CHAPITRE 5 ARTICLE 2: NOVEL ATLAS-BASED SCORE FOR GLAUCOMA DETECTION

Fantin Girard¹, Conrad Kavalec², Moatez Billah Mekki³ et Farida Cheriet¹

¹ Polytechnique Montreal, Montreal, QC H3T 1J4, Canada

² St Mary's Hospital, 3830 Lacombe Avenue, Montréal, QC H3T 1M5, Canada

³ Ibn-El-Haythem Center, Algiers, Algeria

Submitted to *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*

Abstract

Purpose: Glaucoma is a disease that affects the optic nerve and can lead to blindness. The damage to the optic nerve induces deformation in the optic disc (OD) region, which is visible in retinal fundus images. The cup-to-disc ratio (CDR) measurement is one of the key clinical indicators for glaucoma assessment. However, the CDR only evaluates the relative sizes of the cup and OD via their diameters, and doesn't characterize local morphological changes that can provide early signs of glaucoma. In this work, we propose a novel glaucoma score based on a statistical atlas framework that automatically quantifies the deformations of the OD region induced by glaucoma. **Methods:** A deep-learning approach is first used to segment the optic cup with a dedicated atlas-based data augmentation strategy. The segmented OD region (disc, cup and vessels) is then registered to the statistical OD atlas and the deformation is projected onto the atlas eigenvectors defining an atlas-based shape descriptor (ASD). The novel glaucoma likelihood score is then obtained by a linear combination of the ASD components with linear discriminant analysis. **Results:** The atlas score performs better than the CDR on the three datasets used for evaluation. Compared to the CDR measurement, which yields an area under the ROC curve (AUC) of 91.4% with the expert segmentation, our novel atlas-based score achieves an AUC of 98.2%. **Conclusion:** Our novel atlas score is able to improve the accuracy for glaucoma detection by exploiting the morphological changes in the OD region.

5.1 Introduction

Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide (Abramoff et al., 2010) and one of the most prevalent diseases affecting the optic disc (OD). The optic disc is the location

on the retina from which the arteries and veins spread out to vascularize the inner retinal layers including the retinal nerve fibers. Conversely, the nerve fibers all converge in the OD to form the optic nerve, which transmits the visual information to the brain.

An abnormal increase in intra-ocular pressure causes nerve fiber defects (Chalam, 2011). The early stage of glaucoma induces deformations of the OD region ("cupping") due to dead nerve cells (Simmons, 2006). In subsequent stages, visual loss occurs in the visual field corresponding to the area where the nerve fibers have been damaged.

OD region appearance can be visualized via retinal fundus imaging (see Fig. 5.1); this is one of the first systematic exams to detect glaucoma progression (Haleem et al., 2013). Different stages of the disease appear in the fundus images. The initial nerve defects cause morphological changes of the OD region (cup, neuroretinal rim and vessels) often in the superior and inferior areas. As glaucoma progresses, atrophied areas corresponding to dead nerve cells become visible in the form of textural changes in the fundus image.

According to these two different types of changes (morphological and textural), automatic methods to detect glaucoma in fundus images can be divided according to the type of information used.

Textural changes are captured using image features such as intensities, textures and frequency measures in order to perform supervised classification between glaucomatous and healthy images (Chen et al., 2015; Bock et al., 2010; Acharya et al., 2015). These methods are challenging because of the wide variability of image colors and illuminations. Nonetheless, certain changes in OD appearance are only detectable through textural analysis. While some of the features used can be correlated to morphological information, they do not directly exploit shape information from the OD. However, early glaucoma detection requires capturing geometric deformations in the OD region because these are the first cues appearing in fundus images.

Morphological deformations in the OD region are commonly tracked by the cup-to-disc ratio (CDR) (Liu et al., 2009). The CDR is commonly defined as the ratio of the vertical cup diameter over the vertical disc diameter (see Fig. 5.1 (right)). (Cheng et al., 2013). It can also be calculated as the square root of the ratio of the cup area onto the disc area (Abramoff et al., 2007). A CDR superior to 0.6 can be a sign of glaucoma. The CDR measure is mainly used for automatic glaucoma detection (Liu et al., 2009; Abramoff et al., 2007; Cheng et al., 2015, 2013; Wong et al., 2009a; Xu et al., 2013, 2014, 2011; Wong et al., 2009a; Joshi et al., 2011; Zilly et al., 2017).

These geometric methods, as opposed to the textural ones, require an accurate segmentation

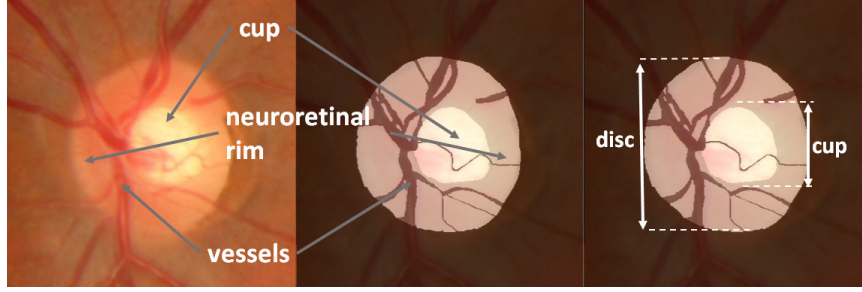


Figure 5.1 Left, middle: Anatomy of the optic disc in a fundus image; right: CDR measure.

of the OD region. Several works have been proposed for disc segmentation that achieve good performance on many publicly available datasets (Haleem et al., 2013; Dashtbozorg et al., 2015; Morales et al., 2013; Yu et al., 2012; Lowell et al., 2004b; Cheng et al., 2013; Girard et al., 2016). Cup segmentation is more challenging as the contours are often fuzzy or even barely visible (Liu et al., 2009; Cheng et al., 2013). Most of the studies use intensity features to guide level-set contours (Liu et al., 2009; Wong et al., 2009a), train SVM classifiers (Cheng et al., 2013), construct a codebook representation (Xu et al., 2013) or detect vessel bends (Wong et al.; Joshi et al., 2011). These intensity features can be calculated in regions defined inside the OD such as superpixels (Cheng et al., 2013; Xu et al., 2014) or sliding windows (Xu et al., 2011). Ellipse fitting (Liu et al., 2009; Wong et al., 2009a) or local spline fitting (Joshi et al., 2011) regularizes the initial cup segmentation. With the recent advances in deep learning, Convolutional Neural Network (CNN) models have yielded promising results for cup segmentation (Zilly et al., 2017; Sevastopolsky, 2017). A CNN is a neural network in which the neurons are locally restricted to a portion of the image. Some specific architectures such as U-Net (Ronneberger et al., 2015) have proven to be efficient for training on small datasets and yield good performance for cup segmentation (Sevastopolsky, 2017).

But the accuracy of the CDR measure is debated among ophthalmologists. Indeed, a small OD with a CDR of 0.3 can be glaucomatous, while a CDR of 0.8 does not necessarily indicate glaucoma (Hancox O.D, 1999) for a large OD. Such cases diminish the reliability of this measurement since it is affected by the inter-patient variability in OD shape. A second limitation is that the CDR do not take vessels deformation into account. The glaucoma detection accuracy of most of the previous studies is therefore limited by the CDR's limitations. Recently, we proposed to analyze and represent the geometric deformation of the OD region (cup, disc and vessels) by means of an atlas-shape descriptor (ASD) (Girard et al., 2018a). Each component of the atlas-shape descriptor represents a mode of variability within a healthy population. In that work, an average model of a simplified representation of the OD region, including the optic disc, cup and vessels, was constructed. This representation

allowed us to capture the common optic disc anatomy of a normal population, including the vessels inside the OD region. Then, each OD from the healthy population was registered to the average model. The transformations of these samples to the average model represent the variability inside the population. The resulting atlas embeds the average model as well as the variability of deformations expressed in the atlas eigenbasis.

In this paper, we propose a novel glaucoma score derived from our atlas-shape descriptor and specialized to detect abnormal deformations induced by glaucoma. The likelihood score is obtained from a linear combination of the principal deformation modes, with the coefficients learned by an LDA classifier. Our method requires the OD region to be segmented; for that purpose, we propose a U-Net CNN model to automatically segment the cup and use a novel data augmentation strategy exploiting our statistical atlas of the OD region.

The first contribution of the present work is to propose a novel glaucoma likelihood score that overcomes the limitations of the CDR measure. This score is based on a representation of the local deformations of the OD region including the vessels and is less sensitive to inter-patient variability of the OD shape than the CDR measure. It is constructed by extracting the modes of deformation that discriminate glaucoma from healthy OD shapes while excluding those expressing only healthy inter-patient variability. Our second contribution is to propose a novel atlas-based data augmentation strategy for deep-learning segmentation of anatomical structures, in this case the optic cup. To improve generalization of the model from small training datasets, it is common to augment the training data artificially with iconic or geometric transformations. However, these transformations are either unrealistic for the anatomy to be segmented or too simple to model the variability in a real population. Using a statistical atlas, we have a much more realistic model of the shape variability of the anatomical structure.

The paper is organized as follows. In Section 5.2, we present the methods to construct the novel glaucoma score from the ASD, including statistical atlas construction, OD region segmentation and construction of the score using linear discriminant analysis (LDA). In Section 5.3, we show experimentally that using atlas-based data augmentation improves the performance of optic cup segmentation. In addition, we provide an extensive comparison with state-of-the art methods demonstrating that the atlas-based glaucoma score significantly improves glaucoma detection over CDR-based methods.

5.2 Methodology

The novel risk stratification score involves three major steps: building the statistical atlas and the atlas-shape descriptor (ASD), segmenting the OD region, and constructing the glaucoma score itself. The glaucoma likelihood score is formulated as a linear combination of the components of the ASD.

5.2.1 Statistical atlas construction and atlas-shape descriptor

The atlas is constructed from a 4-labels representation of the OD region: the background, the neuroretinal rim, the cup and the vessels. Building the atlas consists in exploiting the statistics of the inter-patient geometric deformations of the OD region. Each 4-labels representation is registered to an average model by a velocity field obtained using the Log-Demons algorithm (Vercauteren et al., 2008) and the average model is updated iteratively with the velocity fields. Fig. 5.2 summarizes the process of statistical atlas construction.

The atlas-based shape descriptor (ASD) consists in taking the velocity field that registers a given OD's 4-labels representation to the average model, and projecting it onto the N principal modes of deformation of the statistical atlas. These principal modes of deformation are found by using principal component analysis (PCA) on the velocity fields of the atlas population, as described in (Girard et al., 2018a).

A component of the ASD is defined as the projection p_i of velocity field v onto the i^{th} mode of deformation, and can be written as:

$$p_i = v \cdot E_i \quad (5.1)$$

where the E_i are the eigenvectors of the atlas, i.e. the velocity fields representing the principal modes of deformation and $i \in [0...N]$.

5.2.2 OD region segmentation

To compute the ASD, it is first required to segment the optic disc region into the 4-labels representation defined in (Girard et al., 2018a). The optic disc and vessels are segmented using the method previously described in (Girard et al., 2016, 2018a), while the optic cup is segmented with a modified U-Net model (Ronneberger et al., 2015). The following subsections outline this process.

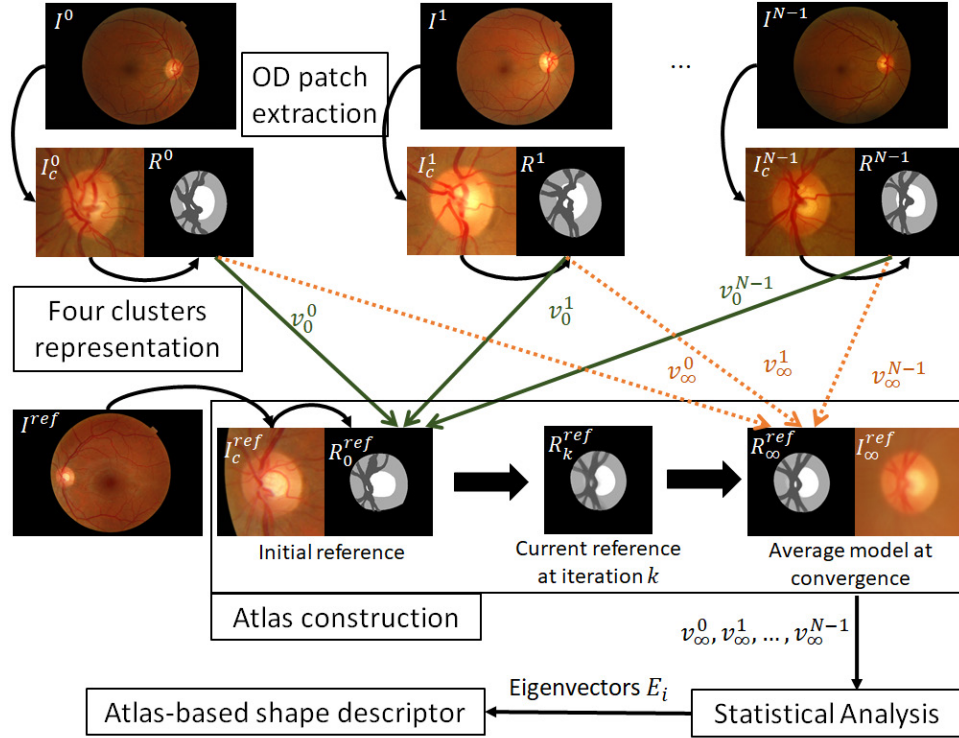


Figure 5.2 Average model construction.

Optic disc and vessels segmentation

The OD is localized in the fundus image using several intensity feature maps. Segmentation of the OD is achieved via a local K-means clustering applied to color coordinates in polar space followed by a polynomial fitting regularization step of the boundary. The vessels are segmented by registering a probabilistic vessels atlas; thereby we only consider large vessels whose deformations can be analysed and relevant in the characterization of the deformation.

Cup segmentation with Convolutional Neural Networks and atlas-based data augmentation

The cup segmentation is tackled by using the most recent improvements in segmentation with deep learning techniques. The CNN model shown in Fig. 5.3 is a modified U-Net model.

To prevent overfitting of the model on the training dataset, data augmentation is performed at the training stage. Training data are randomly transformed either through intensities transformation or geometric transformation, allowing the model to learn from a wider range of examples. Atlas-based statistical augmentation is motivated by the need for realistic examples generated from medical images, as it is crucial not to bias the model with unrealistic

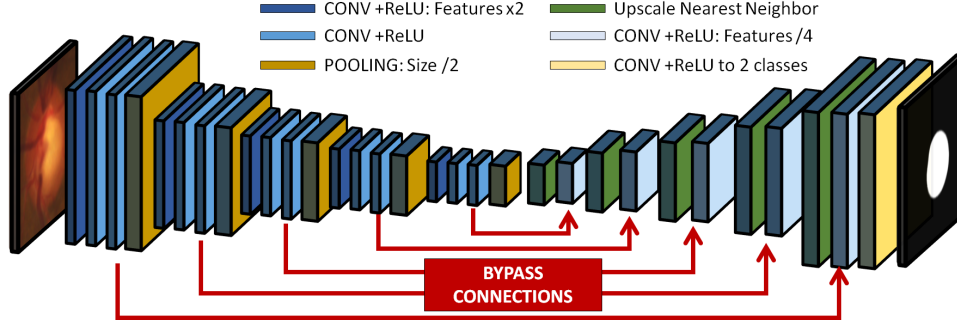


Figure 5.3 Proposed U-Net model, using five encoding convolutional layers and five decoding convolutional layers along with bypass connections. The legend at top identifies the different types of layers.

structural noise.

The eigenvectors of the atlas, which are velocity fields corresponding to principal modes of deformation, are shown in Fig. 5.4. Each training image I is randomly transformed into I_t using the three first eigenvectors E_i . The exponential of the fields is efficiently calculated with the scaling and squaring method (Higham, 2009) in order to find the diffeomorphic displacement field applied to the training image:

$$I_t = I \circ \exp(\lambda E_i) \quad (5.2)$$

with $i = 0, 1, 2$ and λ a random number within $\pm 2\sigma_i$ and σ_i corresponding to the standard deviation of the i^{th} mode.

To have realistic intensities transformations, PCA is performed and the first eigenvectors (shown in Fig. 5.5) are randomly added to the intensities of the optic disc region training patches.

This atlas-based data augmentation scheme generates realistic synthetic optic disc samples, as shown in Fig. 5.6.

5.2.3 Glaucoma assessment using the atlas and glaucoma likelihood score

Among all the statistically abnormal deformations of the OD region, glaucoma corresponds to a specific subset of these deformations. If we want to assess glaucoma with the help of the statistical atlas, we need to learn only these deformations to propose a glaucoma score. After segmenting an optic disc region for which we want to get a glaucoma likelihood score, we use the Log-demons algorithm to register its 4-labels representation onto the atlas's average

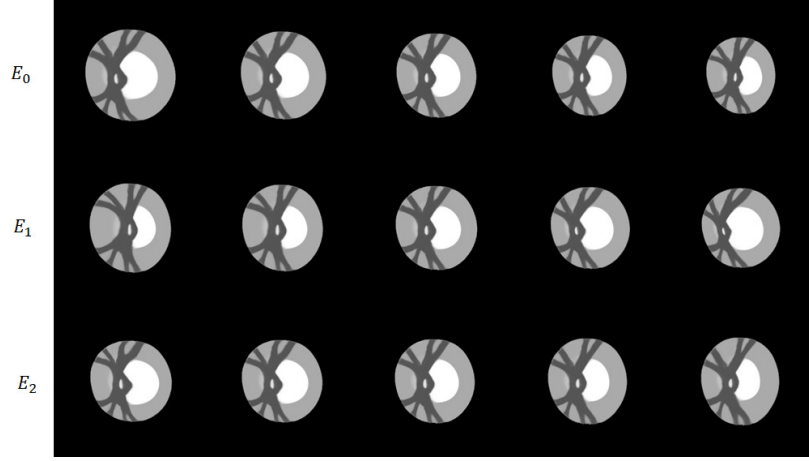


Figure 5.4 Atlas deformation modes: the rows illustrate the first three eigenvectors E_i from $-2\sigma_i$ to $2\sigma_i$.

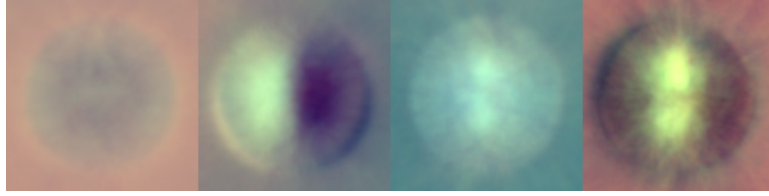


Figure 5.5 Intensity variability of training patches. From left to right: First four eigenvectors from PCA.

model, giving a new velocity field noted v .

Definition of the glaucoma score

The eigenvectors of the atlas form a basis in which we can express deformations that are present in the OD region as linear combinations of the eigenvectors. Thus, among the set of glaucoma deformations we want to learn, we express the k_{th} one as velocity field v_G^k :

$$v_G^k = \sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i^k E_i \quad (5.3)$$

We then formulate the k_{th} glaucoma score evaluating the corresponding glaucoma deformation, noted s_G^k , as the dot product of a new velocity field v with the velocity field v_G^k representing the glaucoma deformation. This can be seen as a projection of v onto v_G^k :

$$s_G^k = v \cdot v_G^k \quad (5.4)$$

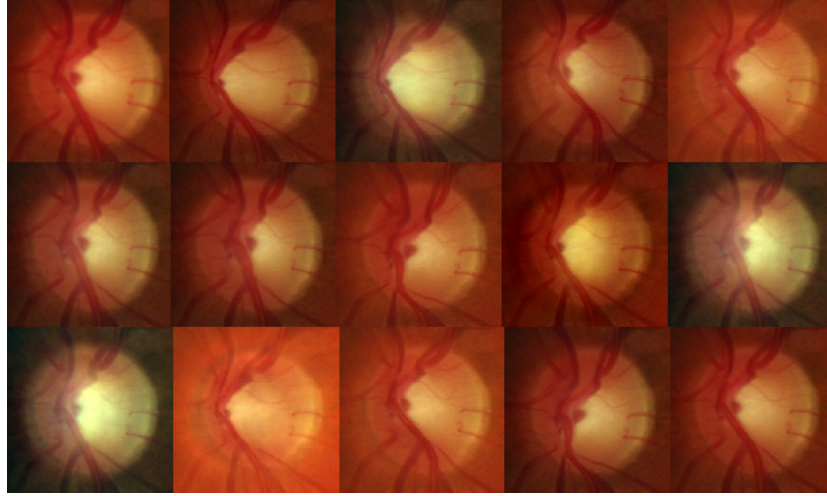


Figure 5.6 Data augmentation example: original optic disc region (at top left) and 14 synthetically modified samples. Our data augmentation strategy covers a wide range of realistic colors and deformations.

Using the definition of the ASD of the OD region in Eq. 5.1 above, we can rewrite the score as a linear combination of the ASD components:

$$s_G^k = v \cdot v_G^k = v \cdot \sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i^k E_i = \sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i^k p_i \quad (5.5)$$

Atlas linear discriminant analysis (ATLAS-LDA)

We perform linear discriminant analysis (LDA) on the projection vectors to learn the best linear combination of the ASD components parameterized by the α_i . LDA finds the projection that maximizes the inter-class dispersion while minimizing the intra-class dispersion.

Let $P_G = (\mathbf{p}_G^0, \mathbf{p}_G^1, \dots, \mathbf{p}_G^{N_G})$ be the matrix of N_G glaucomatous training ASD components, $P_H = (\mathbf{p}_H^0, \mathbf{p}_H^1, \dots, \mathbf{p}_H^{N_H})$ be the matrix of N_H healthy training ASD components, and P be the matrix of all the training ASDs; $\boldsymbol{\mu}_{P_H}$, $\boldsymbol{\mu}_{P_G}$ and $\boldsymbol{\mu}_P$ are the mean vectors of each row of P_H , P_G and P respectively. Then, the vector $\boldsymbol{\alpha}$ of all α_i coefficients is defined as the first eigenvector of the matrix $S_w^{-1} S_b$ of rank 1 where:

$$S_w = \sum_{c=\{H,G\}} \sum_i^{N_c} (\mathbf{p}_c^i - \boldsymbol{\mu}_{P_c})(\mathbf{p}_c^i - \boldsymbol{\mu}_{P_c})^T \quad (5.6)$$

$$S_b = \sum_{c=\{H,G\}} (\boldsymbol{\mu}_{P_c} - \boldsymbol{\mu}_P)(\boldsymbol{\mu}_{P_c} - \boldsymbol{\mu}_P)^T \quad (5.7)$$

Principal modes selection

We want to select the relevant subset of ASD components. We use sequential forward floating search (SFFS) to select the number of features (eigenvectors), noted n_{feat} . The idea is to start with an empty set of features, iteratively adding the best features and removing the worst ones according to a usefulness criterion. In our case, we seek to maximize the area under the curve (AUC) measured on the classifier's training set. The algorithm terminates when all the features have been added to the set or there is no significant change to the AUC.

Bagging and resulting score

LDA is robust to noise but is not always well adapted to the data to be modeled as it expects the distributions of the two classes to be linearly separable. Applying the bagging concept (Breiman and Breiman, 1996) to LDA adds a degree of confidence to the decision boundary by widening it where there is no data and bending it locally where the data are not strictly linearly separable (see Fig. 5.7). Each LDA model corresponds to one glaucoma deformation.

A set of N_{bag} LDA classifiers is learned on a sample of size s_{bag} from the training database. Each LDA classifier has a linear decision boundary corresponding exactly to a set of α_i^k coefficients. For the k_{th} classifier, a velocity field v_G^k representing a glaucomatous deformation leads to a single likelihood score s_G^k :

$$s_G^k = \sum_{i=0}^{N-1} \alpha_i^k p_i \quad (5.8)$$

For each LDA classifier, a decision score l_k^i is chosen according the following rule:

$$l_k^i = \begin{cases} -1, & \text{if } |s_G^k - \boldsymbol{\mu}_{P_H} \boldsymbol{\alpha}^{kT}| \leq |s_G^k - \boldsymbol{\mu}_{P_G} \boldsymbol{\alpha}^{kT}| \\ 1, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5.9)$$

The resulting glaucoma likelihood score with bagging, noted \widehat{s}_G , is calculated as a vote on all the classifiers:

$$\widehat{s}_G = \sum_{k=1}^{N_{bag}} l_k^i \quad (5.10)$$

5.3 Experiments and discussion

We present in this section the experiments conducted and compare our results with the state of the art by reporting cup segmentation results as well as glaucoma classification results. Evaluation of the automatic cup segmentation is compared to the most recent state-of-the-art approaches and we show that atlas-based data augmentation substantially improves the results. Finally, we evaluate the performance of the atlas-based specific glaucoma score \widehat{s}_G compared with the vertical CDR used in (Joshi et al., 2011; Xu et al., 2011; Cheng et al., 2013; Xu et al., 2014). We show that the atlas score is better at detecting glaucoma than the CDR.

5.3.1 Validation methodology

The statistical atlas was constructed from a subset of the MESSIDOR dataset as explained in (Girard et al., 2018a). Three other datasets were used to develop and evaluate the proposed method, as follows.

Data

We used a proprietary dataset, referred to hereafter as INTERNAL, to train the cup segmentation as well as the LDA classifier for glaucoma detection. For this dataset, 350 fundus images were acquired from a telemedicine screening platform. These images were captured using retinal cameras from different manufacturers (Centervue, Canon, Topcon and Zeiss), all with a 45 degree field of view and image sizes of 1620x1444, 2196x1958, 2592x1944 and 3872x2592 pixels respectively. Among the 350 images, 126 fundus images were graded as glaucomatous by two ophthalmologists. The dataset was split into two subsets: the training set (2/3) and the test set (1/3).

To evaluate and compare our approach with state of the art methods, two public datasets were used. RIM-ONE (the Retinal IMage database for Optic Nerve Evaluation) (Pena-Betancor et al., 2015) comprises 159 fundus images including 72 glaucoma or suspected glaucoma fundi and 87 healthy fundi. The reference segmentations (cup and disc) have been provided by two experts in ophthalmology from the Hospital Universitario de Canarias. The other dataset, ORIGA650 (Zhang et al., 2010b), comprises 650 fundus images including 168 glaucomatous images and 482 healthy images. The segmentations of the cup and the disc have been provided by trained professionals from the Singapore Eye Research Institute.

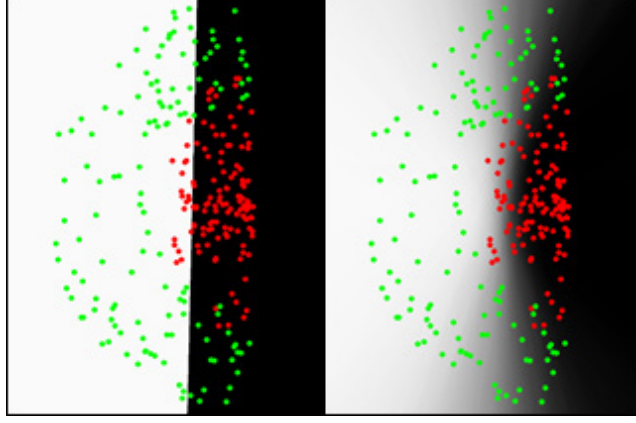


Figure 5.7 Advantages of bagging in LDA; the size of the bag controls the flexibility given to the decision boundary. White background corresponds to green classification while black corresponds to red classification. In this normally worst case scenario for LDA, where the data points lie on a semi-circle, the cross-validation gives an AUC of 84% without bagging and 92% with bagging.

Validation metrics for cup segmentation

To validate the cup segmentation, the Dice score was used. For a given OD region from a fundus image, let S be the set of segmented pixels and G be the set of ground-truth pixels; the Dice score $D(S, G)$ is then defined as:

$$D(S, G) = \frac{2|S \cap G|}{|S| + |G|} \quad (5.11)$$

Validation metrics for glaucoma classification performance

To assess our results, we used the AUC criterion which represents the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve as well as measures of specificity (true negative rate) at a given sensitivity (true positive rate). The ROC curve is obtained by varying the threshold z applied to the glaucoma likelihood score and plotting the sensitivity/specificity pairs for all z values:

$$sens(z) = \frac{1}{N_G} \sum_{i=1}^{N_G} s_m^i \geq z \quad (5.12)$$

$$spec(z) = \frac{1}{N_H} \sum_{i=1}^{N_H} s_m^i < z \quad (5.13)$$

where s_m is a glaucoma likelihood score (derived from the atlas, the CDR or other methods).

The AUC value is then calculated using the trapezoidal rule approximating the AUC by the sum of small trapezoid areas (DeLong et al., 1988a).

5.3.2 Selection of the classifier parameters via cross-validation

The three parameters N_{bag} , s_{bag} and n_{feat} were tuned via a tenfold cross-validation procedure. The INTERNAL training set was divided into 10 subsets. For each of the 10 validations, a single subset was retained as the validation data for measuring the AUC, while the remaining 9 were used as training data.

We kept two variants of our method: one without bagging and one with bagging. We performed a grid search on each parameter: n_{feat} for the two variants, N_{bag} and s_{bag} only for the bagged version. We maximized the mean AUC (\overline{AUC}) while minimizing the standard deviation σ_{AUC} :

$$\{n_{feat}, N_{bag}, s_{bag}\} = \operatorname{argmax}(\overline{AUC} - \sigma_{AUC}) \quad (5.14)$$

Table 5.1 gives the three optimal parameters. We can also observe in Fig. 5.8, 5.9 and 5.10 the mean AUC and the maximization criteria ($\overline{AUC} - \sigma_{AUC}$) as functions of each of the three parameters.

5.3.3 Results of cross-validation - Comparison with CDR performance

The \overline{AUC} values on the 10 cross-validation datasets as well as the standard deviation are given in Table 5.2. As we can see, the CDR measure has a high standard deviation, meaning that some validations yield AUCs far from the average. On the contrary, our 25-feature atlas-shape descriptor combined into the novel glaucoma score \widehat{s}_G , has lower variability and higher mean AUC. The AUC variability is an important criterion as it is related to the classifier's generalization ability on new data. We can observe that the bagging variant of our classifier performs better than the classic LDA classifier. While preserving the robustness to noise and non-overfitting properties of LDA, the bagging variant allows flexibility on the decision boundary, resulting in a higher average AUC and lower standard deviation.

5.3.4 Automatic segmentation performance

Performance of the modified U-Net for optic cup segmentation is given in Table 5.3 for the INTERNAL test set and for the RIM-ONE public dataset with and without atlas-based augmentation. The training set from INTERNAL is used to train the modified U-Net model.

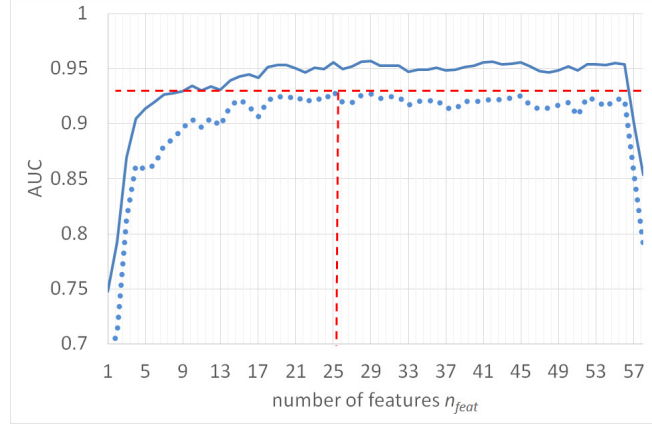


Figure 5.8 Cross validation results for n_{feat} . Solid blue curve is \overline{AUC} , dotted blue curve is $(\overline{AUC} - \sigma_{AUC})$; optimal parameter value shown in red.

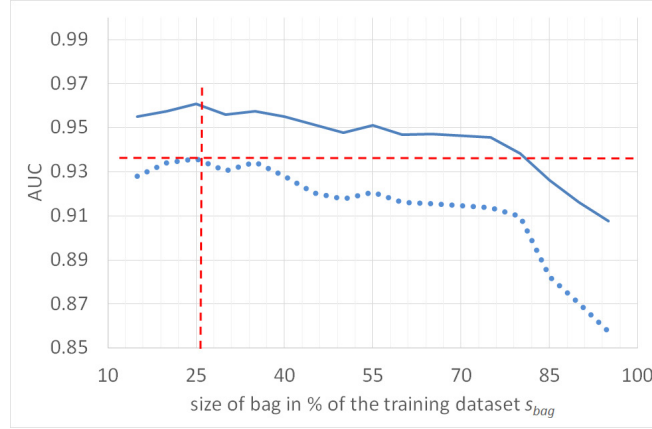


Figure 5.9 Cross validation results for N_{bag} . Solid blue curve is \overline{AUC} , dotted blue curve is $(\overline{AUC} - \sigma_{AUC})$; optimal parameter value shown in red.

Table 5.1 ATLAS-LDA Parameters

Symbol	Description	Value
n_{feat}	Number of features	25
s_{bag}	Bag size as % of training dataset size	25%
N_{bag}	Number of bags	100

The DICE metric, reported here, is the average of the individual DICE scores from each image.

Atlas-based augmentation significantly improves the Dice score for cup segmentation on both datasets and our method performs the best among deep learning techniques. We can observe

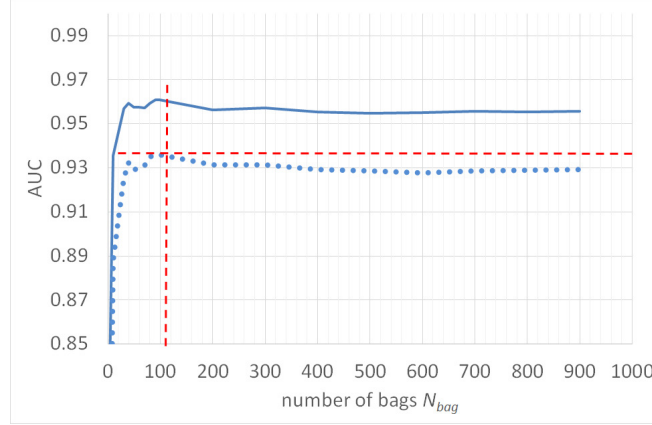


Figure 5.10 Cross validation results for s_{bag} . Solid blue curve is \overline{AUC} , dotted blue curve is $(\overline{AUC} - \sigma_{AUC})$; optimal parameter value shown in red.

Table 5.2 Cross-validation results for glaucoma assessment

Method	Mean AUC	Standard deviation
CDR	87.3%	13.5%
Atlas score without bagging	96.4%	4.5%
Atlas score with bagging	97.0%	4.2%

Table 5.3 Comparison with the state of the art for cup segmentation

Dataset	Method	DICE
INTERNAL	Our modified U-Net with standard augmentation	0.741
	Our modified U-Net with atlas augmentation	0.832
RIM-ONE	Wong et al. (Wong et al., 2008)	0.726
	Cheng et al. (Cheng et al., 2013)	0.744
	Xu et al. (Xu et al., 2014)	0.753
	Joshi et al. (Joshi et al., 2011)	0.801
	Our modified U-Net with standard augmentation	0.801
	Modified U-Net, Sevastopolsky et al. (Sevastopolsky, 2017)	0.820
	CNN ensemble learning, Zilly et al. (Zilly et al., 2017)	0.824
	Our modified U-Net with atlas augmentation	0.837

in Fig. 5.11 four examples of cup segmentation. The worst segmentation we obtain in Fig. 5.11 d) is for an OD with low contrast and barely discernible cup.

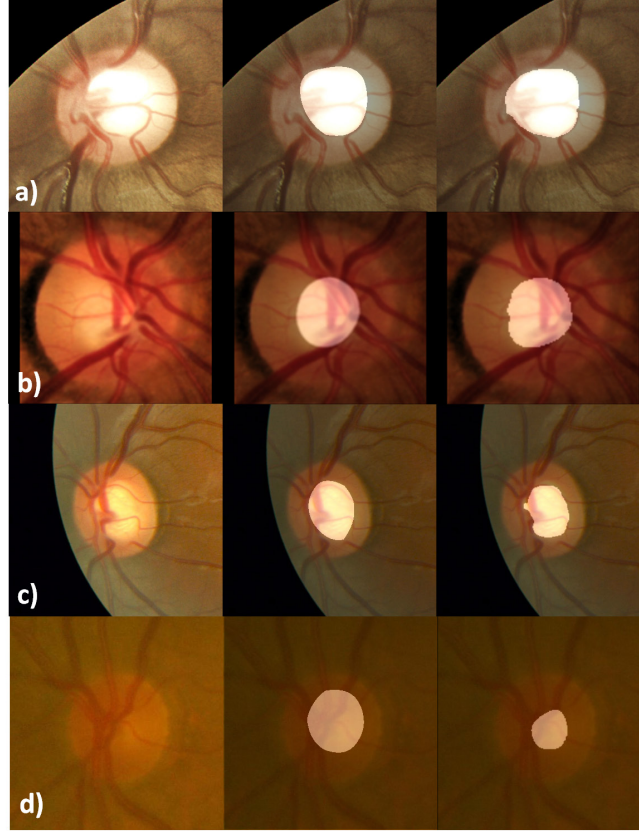


Figure 5.11 CNN cup segmentation results. First column: original OD image; second column: cup ground truth in white ; third column: CNN cup segmentation in white. Row a): image from INTERNAL test set (good segmentation, Dice = 0.962); Row b): image from RIM-ONE (good segmentation, Dice = 0.968); Row c): image from INTERNAL test set (average segmentation, Dice = 0.844); Row d): image from INTERNAL test set (poor segmentation, Dice = 0.371).

5.3.5 Novel glaucoma likelihood score evaluation

For the three datasets, we show in Figs. 5.12, 5.13 and 5.14 the results of the CDR measure and the atlas score using either the automatic cup segmentation or the expert cup segmentation. The atlas score is better at detecting glaucoma than the CDR, whether the segmentation is done manually or automatically. With both measures, glaucoma detection is less accurate when using the automatic cup segmentation.

In table 5.4, AUC values are given for the three datasets. We compared our glaucoma detection with the state-of-the art on ORIGA650.

The majority of the state-of-the-art methods propose glaucoma scores by calculating the CDR measure based on automatic optic disc and cup segmentation. Therefore, these methods

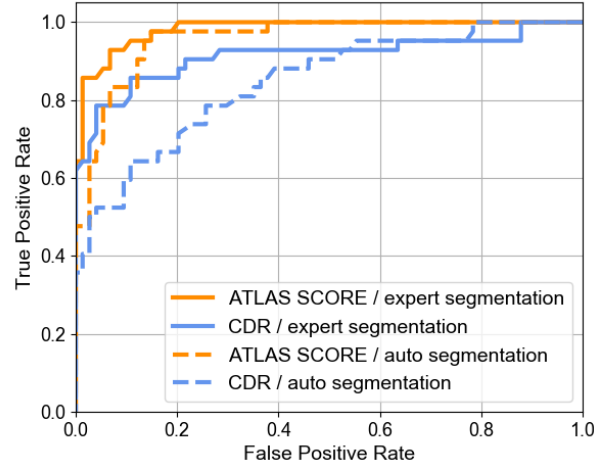


Figure 5.12 ROC curves of CDR and atlas score on INTERNAL with expert or automatic segmentation.

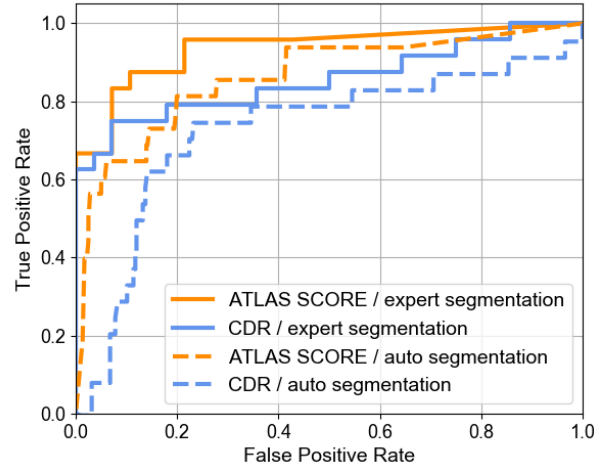


Figure 5.13 ROC curves of CDR and atlas score on RIM-ONE with expert or automatic segmentation.

are limited by the performance of the CDR measure itself, which only evaluates optic disc deformation through the ratio of cup diameter over disc diameter. Here, we show that using the expert segmentations, it is better to use our atlas score, which uses statistics on the geometric deformation of the OD region (cup, disc and vessels).

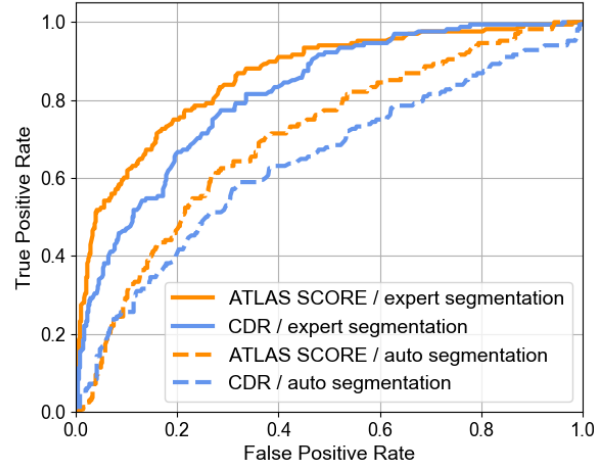


Figure 5.14 ROC curves of CDR and atlas score on ORIGA650 with expert or automatic segmentation.

Table 5.4 Glaucoma classification performance

Dataset	Measure	Segmentation	AUC
INTERNAL	CDR	Our U-NET	0.846
	CDR	Expert	0.914
	Atlas score	Our U-NET	0.957
	Atlas score	Expert	0.982
RIM-ONE	CDR	Our U-NET	0.742
	CDR	Expert	0.855
	Atlas score	Our U-NET	0.868
	Atlas score	Expert	0.936
ORIGA650	CDR	Joshi et al. (Joshi et al., 2011)	0.653
	CDR	Our U-NET	0.661
	CDR	Xu et al. (Xu et al., 2011)	0.715
	Atlas score	Our U-NET	0.725
	CDR,	Cheng et al. (Cheng et al., 2013)	0.800
	CDR	Xu et al. (Xu et al., 2014)	0.828
	CNN score (Chen et al., 2015)	None	0.838
	CDR	Expert	0.838
	Atlas score	Expert	0.887

5.3.6 Influence of annotating expert on the score performance

Since we must learn the glaucoma score from a training dataset, we wanted to evaluate what is the expert segmentation’s influence on the results. To study the influence of this factor, we used the public dataset RIM-ONE. The reference cup and disc segmentations have been provided by two experts in ophthalmology. The average segmentation has also been provided, corresponding to the average OD segmentation between the two experts (Pena-Betancor et al., 2015).

In Table 5.5, we can see that it is possible to learn with one expert’s segmentation and test on another’s without significant AUC loss. These numbers also show clearly that it is best to learn the novel stratification score using the average of the two experts.

5.3.7 Visualization of the LDA projection axis

In addition to good performance, the LDA classifier (without bagging) gives us a linear projection axis. As described in the methodology section, this projection is a linear operation on the atlas eigenvectors representing velocity fields. The LDA projection axis therefore results in velocity field v_G that shows what deformations are taken into account to discriminate glaucomatous from healthy optic discs. We can observe in Fig. 5.15 the LDA projection axis from the atlas score method (without bagging) represented by a deformation field. This projection axis has clinical meaning as the geometric deformations observed are known to be clinical cues for the diagnosis of glaucoma. Indeed, the neuroretinal rim area diminishes while the cup area increases. We can also observe a nasal rejection of the vessels, so even if there is no information about the cup, our shape descriptor includes geometric deformation of the vessels. In fact, glaucoma induces simultaneous deformation of the vessels, the cup and the disc, and this whole change in shape of the OD region is modelled by the LDA projection velocity field.

5.3.8 Analysis of the results

Here, we analyze the glaucoma detection results at a specificity of 90% using the expert segmentations. At this operation point, the CDR measure achieved a sensitivity of 73.8% corresponding to a threshold of 0.54. Our atlas score achieved a sensitivity of 95.2% corresponding to a threshold of 0.4, meaning 40% of the votes among the LDA classifiers.

We can observe in Fig. 5.16 two cases of false negatives for the atlas score. These two optic discs have CDRs of 0.45 and 0.49 respectively, so these cases are not detected as glaucomatous by the CDR either.

Table 5.5 Influence of annotating expert on atlas score performance

Method		Training with:		
		Expert 1	Expert 2	Avg Expert
Test with:	Expert 1	0.886	0.874	0.892
	Expert 2	0.883	0.860	0.924
	Avg Expert	0.958	0.932	0.936

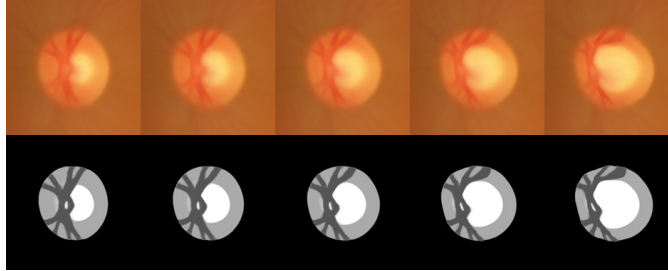


Figure 5.15 The LDA projection axis is a velocity field v_G . We can observe the glaucoma deformations learned by the LDA and represented in the atlas's space of OD anatomies.

The presence of peripapillary atrophy on the first OD is visible, therefore glaucoma could probably be detected with the help of textural information. This case shows the importance of using textural methods and the necessity of combining the textural and geometric information for a more complete detection from fundus imaging. In the second image of Fig. 5.16, the optic disc appearance is not sufficient, thus other clinical cues (visual loss, intraocular pressure) or contextual information (age, gender, genetics) are necessary.

As far as the false positives for our method are concerned, 70% of them correspond to false positives for the CDR as well. In Fig. 5.17 we can observe several such cases. Among these images, some have visual cues that are compatible with glaucoma diagnosis such as an enlarged cup or vessels rejection. Here again, in the absence of further contextual information, it is difficult to avoid false positives. However, this is not a drawback in a screening application as the corresponding patients should at least be checked by an ophthalmologist given that their ODs show some cues of glaucoma. The objective of such a system should not be to determine with absolute certainty the presence of glaucoma, but rather to raise a warning signal in the presence of cues from the fundus image indicating risk of glaucoma.

To understand where our novel shape descriptor surpasses the CDR measure, we can observe in Fig. 5.18 four glaucomatous optic discs that are detected as normal, with CDRs between 0.51 and 0.53, while the atlas score detects them correctly as glaucoma cases.

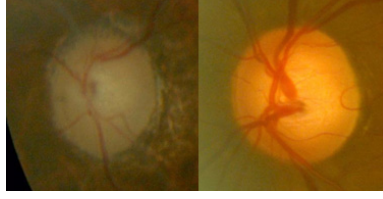


Figure 5.16 Two false negative detections by the atlas score.

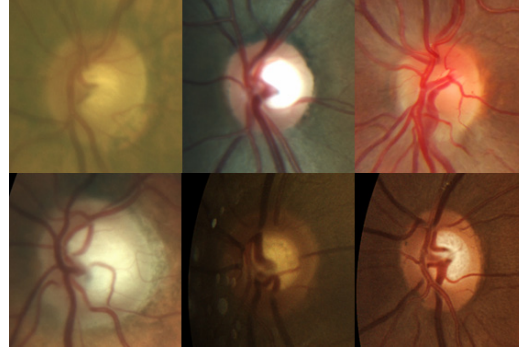


Figure 5.17 False positive detections by the atlas score.

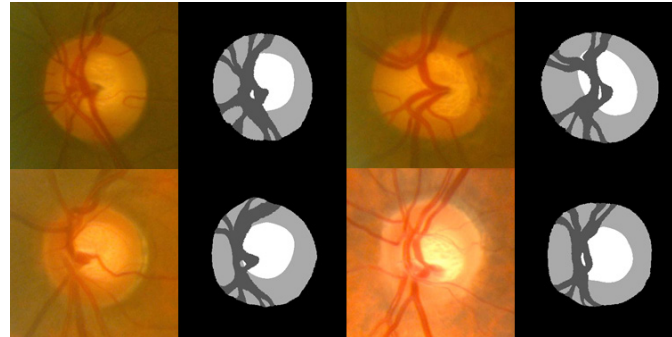


Figure 5.18 Glaucomatous ODs detected with the atlas score but not with the CDR, at a specificity of 90%.

Finally, our method is better able to discriminate normal optic discs. In the two examples in Fig. 5.19, the CDR measure is 0.56 in both cases, which is abnormal according to the threshold at 90% specificity. By contrast, the atlas score detects these ODs as normal with respectively 97% and 75% consensus between the bagged LDA classifiers.

5.3.9 Discussion and future work

We have shown that the statistical atlas can be used for glaucoma detection with the proposed novel atlas score. This score characterizes the whole deformation of the three anatomical

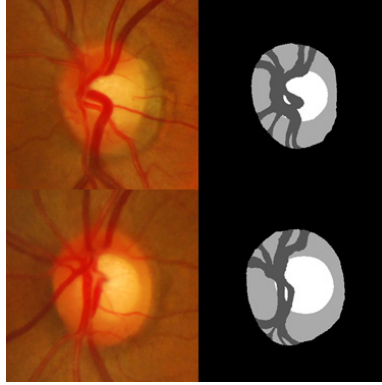


Figure 5.19 Healthy optic discs detected as glaucomatous by the CDR and as healthy by the atlas score, at a specificity of 90%.

structures inside the OD region, i.e. the disc, cup and vessels. By improving the performance of optic cup segmentation, the atlas also enables the full automatic computation of this score. Most of the existing clinical studies use the CDR to characterize geometric changes in the OD. Our atlas score can be used in future clinical studies as a new geometric measure that captures the holistic deformation within the OD region that is a signature of glaucomatous conditions.

The vessels lying within the OD region are difficult to register to the average model due to topological differences between patients. Our solution is to track only the vessels that are present in the majority of OD regions. We demonstrate in this work that it is possible to construct a pathology score for a complex anatomical structure like the OD region, i.e. a combination of tissues that deform non linearly and structures (the vessels) whose topology can change between patients.

Furthermore, we show that it is possible to use statistical atlases combined with deep learning techniques to improve segmentation tasks. Here, the statistical atlas is used to augment training data by deforming the OD region along the principal modes of the atlas, represented as smooth velocity fields. Our results show that cup segmentation is improved by adding this realistically generated training data. We believe that this kind of augmentation could be used in many medical applications where statistical atlases are available or can be created. We believe that it is critical to achieve realistic data augmentation, as the inclusion of unrealistic training samples in a machine learning system can bias the detection results adversely. This is especially true when analysing medical images as in the present work.

Lack of annotated data currently limits the performance of optic cup segmentation; this in turn limits the performance of the automatic atlas score computation. The atlas-based data

augmentation we have presented overcomes this limitation in part, but there is still room for improvement with deep learning techniques. Considering the inter-user variability in the expert segmentations, and the demonstrated advantage of training on averaged expert segmentations, we will need more manually annotated data from multiple experts. Fortunately, obtaining annotated data for cup segmentation is not limited by any issue except the time required from clinical experts, as fundus exams are non-invasive and inexpensive.

This work focused on detecting glaucoma using only one of the many factors involved in the pathology’s progression: morphological deformation of the OD region. Glaucoma can be detected as well using textural and intensity information in the fundus image, for instance by detecting atrophy of the nerve fibers. External factors to the fundus exam are also important to diagnosing the disease, such as age, myopia, gender or ethnicity.

Ongoing work will focus on two limitations: 1) gathering more manually segmented OD regions, and 2) combining the atlas-based shape descriptor with a textural descriptor in order to improve the accuracy of our glaucoma detection method. Future work will focus on extending the shape descriptor to 3D OD regions reconstructed from OCT scans. Our method can likely be extended to the case of 3D OCT data, and an atlas score can be also designed with the same framework.

5.4 Conclusion

Our previously proposed statistical atlas describes the principal geometric deformations of the optic disc region from retinal fundus images. These principal deformations form the basis for the two major contributions of this work: the atlas-based data augmentation method for optic cup segmentation using deep learning, and the computation of a novel score for glaucoma detection. The atlas augmentation method consists in realistically increasing the data to train a CNN and allows a significant improvement in cup segmentation performance. The novel score for glaucoma detection is a linear combination of the principal deformation modes whose coefficients are learned using a bagging variant of the LDA classifier. The atlas score shows a clear improvement in glaucoma detection on three different image datasets over the commonly used CDR measure. Optic disc deformation is known to be the first cue of glaucoma onset, before nerve fiber defects become visible and visual loss is manifested. Detecting glaucoma accurately has a significant impact for patients by adapting the treatment to prevent disease progression and visual loss.

Acknowledgment

The authors would like to thank the research groups that made the MESSIDOR, RIM-ONE and ORIGA650 image datasets available to the research community. The authors also wish to acknowledge the financial support from the MEDITIS biomedical program and from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The authors would finally like to thank Philippe Debanné for revising this manuscript.

CHAPITRE 6 ARTICLE 3: JOINT SEGMENTATION AND CLASSIFICATION OF RETINAL ARTERIES/VEINS FROM FUNDUS IMAGES

Fantin Girard¹, Conrad Kavalec² et Farida Cheriet¹

¹ Polytechnique Montreal, Montreal, QC H3T 1J4, Canada

² St Mary's Hospital, 3830 Lacombe Avenue, Montréal, QC H3T 1M5, Canada

Submitted to *Artificial Intelligence in Medicine*

Abstract

Objective: Automatic artery/vein (A/V) segmentation from fundus images is required to track blood vessel changes occurring with many pathologies including retinopathy and cardiovascular pathologies. One of the clinical measures that quantifies vessel changes is the arterio-venous ratio (AVR) which represents the ratio between artery and vein diameters. This measure significantly depends on the accuracy of vessel segmentation and classification into arteries and veins. This paper proposes a fast, novel method for semantic A/V segmentation combining deep learning and graph propagation. *Methods:* A convolutional neural network (CNN) is proposed to jointly segment and classify vessels into arteries and veins. The initial CNN labeling is propagated through a graph representation of the retinal vasculature, whose nodes are defined as the vessel branches and edges are weighted by the cost of linking pairs of branches. To efficiently propagate the labels, the graph is simplified into its minimum spanning tree. *Results:* The method achieves an accuracy of 94.8% for vessels segmentation. The A/V classification achieves a specificity of 92.9% with a sensitivity of 93.7% on the CT-DRIVE database compared to the state-of-the-art-specificity and sensitivity, both of 91.7%. *Conclusion:* The results show that our method outperforms the leading previous works on a public dataset for A/V classification and is by far the fastest. *Significance:* The proposed global AVR calculated on the whole fundus image using our automatic A/V segmentation method can better track vessel changes associated to diabetic retinopathy than the standard local AVR calculated only around the optic disc.

6.1 Introduction

The retinal vasculature is composed of small arteries and veins that ensure blood supply to the optical nerve fibers. Changes in blood vessels occur with many systemic or environmental factors such as diabetic conditions, aging, cardiovascular abnormalities and smoking. These factors can lead to abnormal changes in the vessel diameters, which appear earliest on the smallest vessels. Non-invasive access to small vessels is possible by imaging the retinal arterioles and venules using fundus digital cameras. To quantify the severity of the diameters changes, the arterio-venous ratio (AVR), defined as the ratio between the arteriolar and venular diameters and usually calculated in a region around the optic disc (OD) (Knudtson et al., 2003), is used. The correlations between vessel measures (diameters and AVR) and systemic factors have been quantified in many studies (Sun et al., 2009) like the Rotterdam and Wisconsin studies (Ikram et al., 2004; Klein et al., 2004). In these studies, a lower AVR was related to many factors such as intima-media thickness (IMT) and carotid plaque score (indicating risk of coronary artery disease), hypertension, cholesterol level, progression of retinopathy and smoking. Arteriolar narrowing is related to higher blood pressure and aging. A lower AVR does not depend only on narrowing artery diameters. In fact, for diabetic retinopathy, the lower AVR is mainly explained by venular widening. Larger venular diameters are indeed associated to atherosclerosis, aortic calcification, progression of diabetic retinopathy (DR), incidence of proliferative retinopathy and cholesterol level (Ikram et al., 2004). Relevant vessel changes are difficult to be manually estimated in clinical practice as the procedure is laborious and time-consuming (Niemeijer et al., 2011).

To analyze vessel changes, automatic measurement of the vessel diameters is therefore required and involves implementing two tasks: **a)** vessels segmentation for diameter measurement; and **b)** classification into arteries and veins in order to track changes specifically in veins or arteries and calculate the AVR.

Vessels segmentation in fundus images has been subject of a great deal of research. Extracting the vasculature is a useful tool for automatic analysis of the fundus images, for example to separate hemorrhages from the real vasculature or as mentioned before to measure changes in the vessels diameters (Abramoff et al., 2010). Three classes of methods can be identified from the vessel segmentation literature reviews (Abramoff et al., 2010; Fraz et al., 2012a): edge-based methods, region-based methods and classification-based methods. Edge-based methods comprise matched filter techniques (Chaudhuri et al., 1989; Zhang et al., 2009), Hessian filtering (Frangi et al., 1998; Martinez-Perez et al., 2007; Budai et al., 2013) and line-detector techniques (Ricci and Perfetti, 2007; Nguyen et al., 2013; Mendonca and Campilho, 2006). Matched filtering consists in convolving the image with a multiscale kernel that models the

structure to be segmented. Vessels may be simply modeled by a Gaussian (Chaudhuri et al., 1989) or more complex distribution that accounts for light reflections or bifurcations (Li et al., 2007b; Girard et al., 2014). The subsequent thresholding can be adaptive, like hysteresis thresholding (Zhang et al., 2009; Roychowdhury et al., 2015; Budai et al., 2013), and be postprocessed with morphological operations (Miri and Mahloojifar, 2011). Derivative filtering like Hessian filtering uses the tubular aspect of blood vessels (Frangi et al., 1998; Martinez-Perez et al., 2007) and can be combined with matched filter techniques (Sofka and Stewart, 2006). Line-detector filters model the vessels as multiscale lines (Lazar and Hajdu, 2013); bifurcations can then be reconstructed by analyzing the polar response of the filter (You et al., 2011). As a second step to reduce the false negatives, region-growing techniques are often used by aggregating pixels of similar intensities along the vessel orientations (Roychowdhury et al., 2015; Mendonca and Campilho, 2006; Nayebifar and Moghaddam, 2013). Classification-based segmentation methods are used either directly or to reduce false positives after applying edge-based techniques. The classification of pixels into vessels and background can be either unsupervised, with pixels being clustered into the two classes using K-means or self-organizing maps (Lupascu and Tegolo, 2011), or supervised. In the latter case, labeled data on a training dataset are needed. The features used for training are often derived from edge-based techniques: intensity and derivative features (Staal et al., 2004; Marin et al., 2011; Niemeijer et al., 2011; Fraz et al., 2012b), or line-detector features (Ricci and Perfetti, 2007). Many classifiers have been used, such as K-Nearest Neighbors (K-NN) (Niemeijer et al., 2011; Staal et al., 2004), support vector machines (SVM) (Ricci and Perfetti, 2007), decision trees (Fraz et al., 2012b) and neural networks (Marin et al., 2011).

The majority of artery/vein (A/V) classification methods found in the literature make use of machine learning techniques using local features. Then, structural information from the vascular tree is exploited to improve the initial machine learning classification (Niemeijer et al., 2011; Eppenhof et al., 2015; Dashtbozorg et al., 2014). Graph-based analysis that introduces global topology rules is a common approach to correctly trace branches in the vascular tree (De et al., 2016). An extensive review of A/V classification methods can be found in (Miri et al., 2017). The A/V classification is never performed simultaneously with vessels segmentation as a 3-class classification task. Instead, either a manual or automatic segmentation is performed as a first step, a drawback being that any segmentation errors will be propagated to the A/V classification step. The local features used to train the classifiers are based on contrast, intensities, derivatives or color features and the classifiers used include K-NN (Niemeijer et al., 2011) and linear discriminant analysis (LDA) (Dashtbozorg et al., 2014). Niemeijer et al. use structural information by aggregating the K-NN results for each branch of the vessel network (Niemeijer et al., 2011). Dashbozorg et al. correct the graph

representing the vascular tree by applying rules derived from a priori knowledge of the retinal vasculature (for example, angles at bifurcation) (Dashtbozorg et al., 2014). Estrada et al. propose to efficiently explore the solution space of labeled graphs by estimating graph likelihood model parameters such as color features, crossing rules, angles and topology (Estrada et al., 2015).

Recently, more advanced machine learning methods have exploited recent advances in deep learning. In particular, Convolutional Neural Networks (CNNs) are specialized neural networks in which the units or neurons are locally restricted to a portion of the image. These neural networks are particularly appropriate for image classification as the image content is highly locally correlated (Lecun et al., 1998; Krizhevsky et al., 2012). CNNs have yielded promising results in various biomedical imaging problems (Ronneberger et al., 2015). For example, CNNs were recently trained with fundus images to perform glaucoma detection (Chen et al., 2015) and dark hemorrhage segmentation (van Grinsven et al., 2016). Vessels segmentation using CNNs has been able to outperform the majority of previous state-of-the-art methods (Fu et al., 2016; Liskowski and Krawiec, 2016). Recent works have proposed pixelwise CNN classification of vessels into arteries or veins after segmentation of the vessels (Welikala et al., 2017; Nardelli et al., 2017). We have recently ourselves proposed a simple CNN model that performs A/V classification from a pre-segmented vascular network (Girard and Cheriet, 2017). This preliminary study proposed an A/V classification method using a simple CNN that classified pixels into artery and vein. In those works, the inference speed is slow as each pixel is classified separately. An automatic segmentation of the vascular network is required before the CNN classification, which makes the classification performance dependent upon that of the segmentation.

In this paper, we propose a novel fully automatic A/V semantic segmentation method that performs the whole task of segmenting the vessels and classifying them as arteries or veins directly from the fundus images using a single encoder-decoder CNN model. The A/V segmentation method proposed in this work involves two major steps: **1)** initial classification into background, arteries or veins with a CNN; **2)** propagation of the CNN labeling output through the vascular network. The second step uses a graph representation to capture the global structural information of the vascular network.

The first main contribution of this work is to propose a semantic segmentation method that simultaneously segments and classifies vessels into arteries and veins using deep-learning techniques. It outperforms many recent works, including several using deep learning techniques. The method we proposed is fast and easily scalable to any fundus image size. The CNN model proposed in this paper is designed to be very fast at inference time. Two more spe-

cific contributions are also worth mentioning: first, the originality of our training strategies, which include representing the image with six channels, augmenting the data using realistic principal component analysis (PCA) augmentation, and selecting training patches close to the vessels; second, the efficient scheme used to propagate the CNN’s labeling through the vascular tree.

The standard procedure for calculating the AVR usually relies on the widest vessels, i.e. those closest to the OD, as described in (Niemeijer et al., 2011) and (Knudtson et al., 2003). However, it is known that smaller arterioles are more affected than larger ones by high blood pressure. In that light, our second main contribution is to propose a novel global AVR measure that uses the automatically classified arterioles and venules in the entire field of view of the fundus image, as opposed to the standard local AVR measure that considers only the vessels close to the OD. Using this global AVR, we can detect significant changes not only between healthy and proliferative DR cases but also between healthy and moderate DR cases, which is not true using the local AVR.

The paper is organized as follows. In Section 6.2, we present the methodology for jointly segmenting and classifying the vessels in a fully automatic manner. In Section 6.3, we present a comprehensive evaluation and discussion of our method, including comparisons with the state of the art both for the vessel segmentation and A/V classification tasks. We then use our joint segmentation and classification method to evaluate the changes in AVR for different DR grades and compare the proposed global AVR and standard local AVR measures. Section 6.4 concludes this article and presents ongoing and future work.

6.2 Methodology

The A/V semantic segmentation method proposed in this paper involves two major steps: initial semantic segmentation using a CNN model, followed by propagation of the CNN output. This propagation step allows the CNN labels to be spread throughout the vascular network.

6.2.1 Semantic segmentation with a convolutional neural network

The proposed encoder-decoder CNN model, shown in Fig. 6.1, is comprised of encoding layers that encode the input into smaller and smaller vectors, and decoding layers that upsample the small vectors into a labeled segmented image. The proposed architecture is appropriate for generalization as it encodes the information into a smaller vector. We use the idea from U-Net (Ronneberger et al., 2015) of bypassing the encoding-decoding portion by reintroducing

feature maps from each encoding layer to the corresponding decoding layer. In this way, some high-resolution boundaries are more likely to be preserved from the encoding part of the network. Our model is similar to the U-Net model but more flexible as it can take, for training or inference, input patches of any size, even the whole image at the same resolution. It outputs a labeled segmented image of the same size of the input as opposed to U-Net model that crops the images after each convolution. It allows fast inference as the model can take the whole image as input at the inference phase, thus avoiding the need to use the overlap-tile strategy.

Preprocessing

Fundus images can have nonuniform illumination issues due to small pupil size and over/under exposure during acquisition. These defects are visible in the whole image as low frequency artefacts. As the training input of the CNN is made of relatively small image patches, the CNN will not be able to correct these illumination issues by itself. To correct the illumination, median filtering is applied with a kernel size equal to one tenth of the vertical field-of-view (FOV). The result of this operation is a good estimation of the low-frequency image illumination. These median-filtered channels I_{med}^c are subtracted from the original RGB channels I^c . The standard deviation is normalized to a fixed value σ_0 by dividing the resulting image $I^c - I_{med}^c$ by its global standard deviation $\sigma_{I^c - I_{med}^c}$ and then multiplying by the fixed standard deviation value to obtain the three normalized RGB channels I_{norm}^c :

$$I_{norm}^c = \sigma_0 \frac{I^c - I_{med}^c}{\sigma_{I^c - I_{med}^c}} + 128 \quad (6.1)$$

Finally, these three normalized channels are concatenated to the original RGB channels of the fundus image, giving the input images composed of six channels.

Layers description

The convolutional layer i at depth n calculates a local 3x3 convolution from the six-channels input patch or from the output of the previous layer, adds a bias and then produces its output I_i^n by applying a rectified linear unit (ReLU) as defined in Equation 6.2. The weights of all the convolution kernels \mathbf{k}_{ij}^n and the biases \mathbf{b}_i^n are the trainable parameters.

$$I_i^n = \max(0, \sum_j I_j^{n-1} * \mathbf{k}_{ij}^n + \mathbf{b}_i^n) \quad (6.2)$$

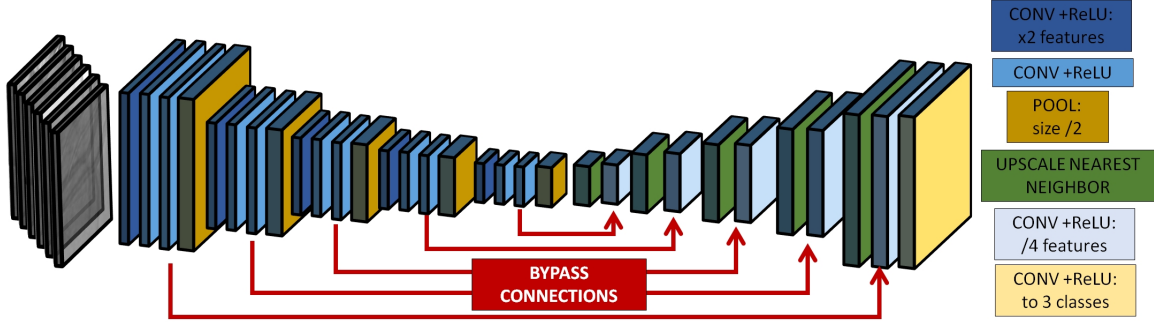


Figure 6.1 Proposed CNN model, using five encoding convolutional layers and five decoding convolutional layers along with bypass connections. The legend at right identifies the different types of layers.

Each encoding layer has 3 stacked convolutional layers (the first one of which increases the feature map size by a factor of two) followed by a max pooling layer. Each decoding layer has an upscaling layer, which performs nearest neighbor upscaling, followed by a convolutional layer, which reduces the number of feature maps by four. Each max pooling layer reduces the image size by a factor of two, while each upscaling layer increase it by a factor of two. The number of feature maps is 32 for the first encoding layer, 64 for the second, 128 for the third, 256 for the fourth and 512 for the fifth. After each upscaling layer, the feature maps are concatenated with the corresponding ones from the bypass connections, yielding twice as many feature maps. The number of feature maps is then reduced by four by the decoding convolutional layers. So the numbers of feature maps after each decoding convolutional layer are respectively: 256, 128, 64, 32, 16. At the end, a final convolutional layer reduces the feature maps from 16 to 3 classes (background, artery and vein) and the output of the model is a three-channel patch of same size as the input. Each channel of the output patch expresses the pixelwise probability of being either background, artery or vein. The final pixelwise classification label corresponds to the class whose probability is the highest.

Training Strategies

At the training stage, the proposed model is fed by six-channels image patches of size 128x128. The number of labeled fundus images is currently limited which make the training with the whole image not achievable. The trainable parameters are initialized using Glorot initialization (Glorot and Bengio, 2010). For each batch size n_{batch} , the weights and biases are updated by minimizing the cross-entropy loss function using ADAM stochastic gradient descent (Kingma and Ba, 2014). One important strategy is how we select the training patches. The initial patches extracted are centered on the vessels. Then, we move randomly around

the vessels and add other patches centered on the background but close to the vascular network. The CNN is forced in this manner to learn to distinguish the background from the vessels where this is most important, i.e. close to the vessels. Compared to simply taking patches randomly, the training data is more balanced in our case, with most of the patches containing pixels from the three classes, thereby improving the convergence of the network. In areas far from the vascular network, the A/V classification accuracy is less critical as false positives in the background can be easily removed via morphological operations.

Data Augmentation

To avoid overfitting the model, data augmentation is performed at the training stage. This consists in artificially augmenting the training data and thus adding more variability to the training dataset. Geometric and iconic transformations are performed on each training patch. An important property of these transformations, especially in medical imaging, is that the synthetic image patches must be the most realistic possible. To achieve this, we consider only 2D rotations (by random angles) for geometric augmentation. As for iconic transformations, intensities vary across fundus images due mainly to the heterogeneity of the illumination and background color. This variability of pixel intensities is encapsulated in the original training dataset and can be analyzed using principal component analysis (PCA). To each original patch, we add a random fraction of an eigenvector chosen randomly among the five principal eigenvectors. These eigenvectors capture the variability of the image intensities in the real patches (see Fig. 6.2). As a result, the original patches are transformed randomly during the batch preparation, thereby augmenting the training data while remaining within the range of what exists in fundus images. We can see in Fig. 6.3 that the augmented patches cover a wide range of realistic choroid colors and vessels orientations observed in fundus images.

6.2.2 Likelihood score propagation (LSP)

The CNN model outputs a labeled map corresponding to the maximum at each pixel position of three probability maps (one for each class), denoted p_{back} for the background, p_{artery} for the arteries and p_{vein} for the veins). For the positions (x, y) labeled as vessels, a score $s(x, y)$ that expresses the likelihood of being an artery (if close to 1) or a vein (if close to 0) is defined as follows:

$$s(x, y) = \frac{p_{artery}(x, y)}{p_{artery}(x, y) + p_{vein}(x, y)} \quad (6.3)$$

The patches used to train the CNN encode limited information about the global topology of the blood vessels, i.e. the connectivity of the vein/artery tree. Using a graph representation,

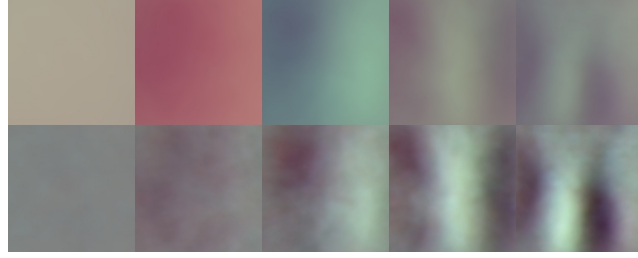


Figure 6.2 Intensity variability of training patches. From left to right : first five eigenvectors from PCA. Top row: the three standard RGB channels; Bottom row: the three normalized RGB channels.

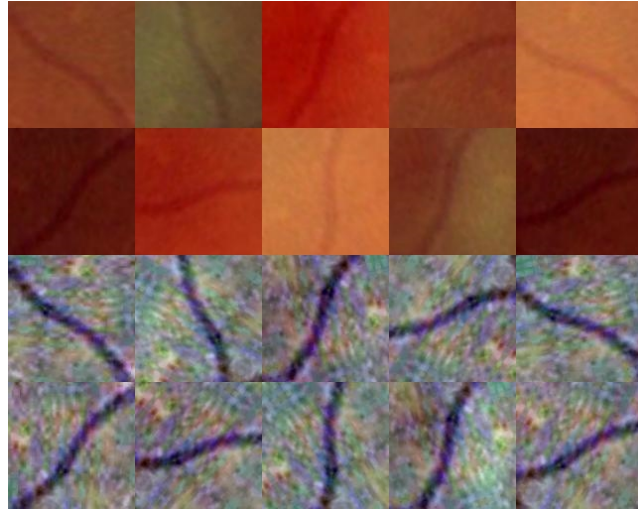


Figure 6.3 Example of 10 data augmentations of the same six-channel patch. Top two rows: standard RGB image patches; Bottom two rows: corresponding three-channel normalized image patches. Our data augmentation strategy covers a wide range of realistic colors.

we can efficiently propagate the initial CNN labeling through the vascular network. This propagation involves two steps: first, the vessel branches are extracted to form the graph representation. Then, the CNN scores are propagated using the minimum spanning tree of the graph.

Extraction of Vessel Branches

The vessel segmentation contains all the pixels not labeled by the CNN as background (see Fig. 6.4 b)). This vessel segmentation is first skeletonized using Zhang-Suen method (Zhang and Suen, 1984). Then, the connected components of the vessel tree (see Fig. 6.4 c)) are obtained with the classical two-pass algorithm after removing bifurcations and crossings. The bifurcations and crossings are identified with hit-and-miss morphological operations. The set

of N_i pixels belonging to a given connected component forms a branch, called b_i . The two endpoints \mathbf{X}_1^i and \mathbf{X}_2^i of each branch b_i and the orientations α_1^i and α_2^i at these points are calculated and will be used for the graph representation.

Graph Representation

The retinal vasculature is represented mathematically as a connected, undirected graph $G = (V, E)$ with a cost function $c : E \mapsto \mathbb{R}$. The nodes V of this graph are the vessel branches b_i . Each node is associated to the branch's likelihood of being an artery, s_i . This branch score s_i is calculated from the pixel scores $s(x, y)$ previously obtained from the CNN classification and re-centered around zero:

$$s_i = s(b_i) = \frac{1}{N_i} \sum_{(x,y) \in b_i} s(x, y) - 0.5 \quad (6.4)$$

The weight associated to each edge of the graph expresses the cost c of linking two graph nodes (i.e. vessel branches). If the cost is low, it means the likelihood is high that two branches b_i and b_j are connected in the retinal vascular tree. This cost c is the sum of a position cost c_{pos} and a label cost c_{lab} . Two parameters σ_{pos} and σ_{lab} control the influence of the position cost relative to the label cost in the total cost. For its position component c_{pos} , we use the minimal distance between the two endpoints of each branch and impose an extra cost λ_{angle} on angles in order to favor the connection of collinear branches. Its label component c_{lab} uses the difference between the two branches' scores s_i and s_j :

$$c_{pos}(b_i, b_j) = \frac{1}{\sigma_{pos}} \min_{k \in \{1,2\}, l \in \{1,2\}} \|\mathbf{X}_k^i - \mathbf{X}_l^j\| + \lambda_{angle} |\alpha_k^i - \alpha_l^j| \quad (6.5)$$

$$c_{lab}(b_i, b_j) = \frac{1}{\sigma_{lab}} |s_i - s_j| \quad (6.6)$$

Minimum Spanning Tree and Score Propagation

The idea is to propagate the scores s_i from one node to another according to the cost of the edge connecting those two nodes. If the cost is low, then the propagation should be greater, and vice-versa. To implement this process, each node b_i receives a likelihood score from another node b_j that is exponentially attenuated by the positional cost c_{pos} between the two nodes. But instead of calculating, for a given node b_i , the likelihood scores from all $b_j \in V$ attenuated by the costs $c_{pos}(b_i, b_j)$, we adapt an efficient method of score aggregation used for stereo correspondence in computer vision (Yang, 2012). The graph is first simplified

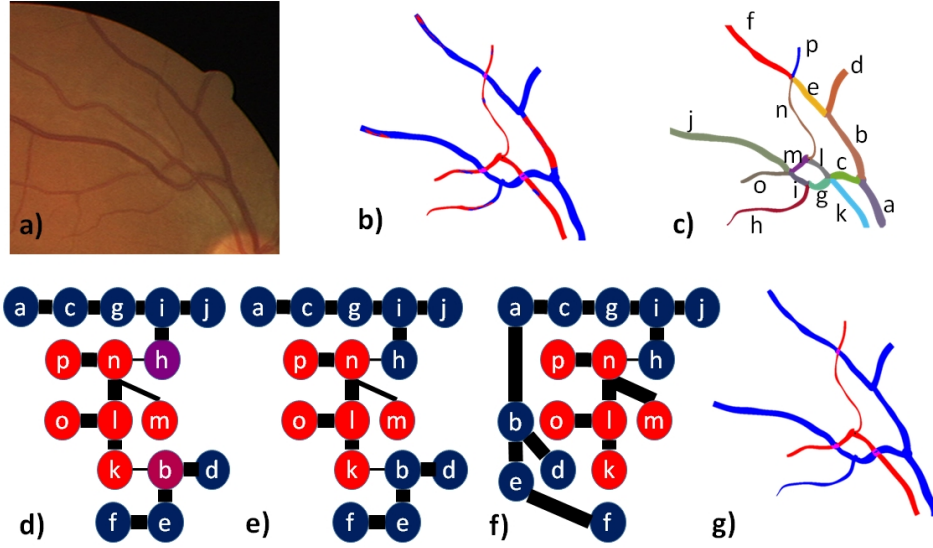


Figure 6.4 Likelihood score propagation (LSP): a) fundus image; b) CNN output ; c) connected components; d) corresponding minimum spanning tree with node scores (from blue for veins to red for arteries) and edge costs (high cost and low propagation = thin line, low cost and high propagation = large line); e) minimum spanning tree after the first iteration; f) minimum spanning tree after the second iteration g) final classification of vessels.

into its minimum spanning tree, obtained with the Prim algorithm (Prim, 1957) (see Fig. 6.4 d) for an example). In this minimum spanning tree, the sum of the costs along the path connecting two nodes should be a good approximation of the total cost between these two nodes in the original graph. The tree is then traversed in post-order from the leaves up to the root, and each initial score s_i is updated to an intermediate score denoted s_i^\uparrow . To do this, each parent b_i receives from its children b_j their intermediate scores s_j^\uparrow exponentially attenuated by the position costs $c_{pos}(b_i, b_j)$, and these are added to the parent's current score. We use the following notation $b_i = P(b_j)$ meaning that the parent of node b_j is b_i . The intermediate scores of the leaves are simply their initial scores, since they have no children. The amount of attenuation for a specific cost is controlled by σ_{prop} :

$$s_i^\uparrow = s^\uparrow(b_i) = s_i + \sum_{b_j \in V, P(b_j)=b_i} \exp\left(\frac{c_{pos}(b_i, b_j)}{\sigma_{prop}}\right) s_j^\uparrow \quad (6.7)$$

The remaining likelihood scores to propagate are those coming from sibling nodes. Since upward propagation has already occurred, it is possible to calculate the remaining propagation coming from the siblings. The tree must now be traversed in pre-order from the root down to the leaves. The intermediate scores s_i^\uparrow are updated to the final scores s_i^{fin} . For the root,

as it has no parent, the final score is simply equal to its intermediate score. Each parent b_i then transmits to each of its children b_j the likelihood scores s_i^{fin} (that now contain the aggregation of scores from all subtrees) minus the likelihood score already sent by that child, resulting in the final score for each child s_j^{fin} (see the resulting tree in Fig. 6.4 e):

$$s_j^{fin} = s_j^\uparrow + \exp\left(\frac{c_{pos}(b_i, b_j)}{\sigma_{prop}}\right)[s_i^{fin} - \exp\left(\frac{c_{pos}(b_i, b_j)}{\sigma_{prop}}\right)s_j^\uparrow] \quad (6.8)$$

This entire procedure is repeated until convergence or for a sufficient number of iterations. This allows some nodes to be reconnected properly in the minimum spanning tree so that they can receive the appropriate score propagation (for example the node b in Fig. 6.4 f)). Experimentally, we found that two iterations were usually sufficient to reach convergence.

Finally, the labeling of the vessel segmentation is updated according to the branches' final scores s_i^{fin} . If s_i^{fin} is negative, the branch is classified as a vein; if s_i^{fin} is positive, it is classified as an artery (see Fig. 6.4 g)).

6.3 Experiments and discussion

We present in this section the experiments conducted and compare our results with the state of the art by reporting segmentation results as well as classification results.

6.3.1 Parameters and training strategies selection

The parameters for the LSP (σ_{pos} , σ_{like} , σ_{prop} , λ_{angle}) were selected using 10-fold cross validation on the training dataset. σ_{pos} , σ_{like} , σ_{prop} and λ_{angle} were set respectively to 150.0, 0.1, 10.0 and 100.0. To do so, we first selected the best set of parameters for the CNN model. With these parameters fixed, we then performed the cross validation to choose the best set of parameters for LSP. For the preprocessing step, we tested different image contrast enhancement methods including CLAHE, top/bottom hat and median filtering, the latter proving to be the best method. For the CNN model, we tested both nearest neighbor upscaling and deconvolution for the upscale layers. The former approach decreased the number of artifacts in the background and was thus deemed better than the deconvolution operation. The batch size n_{batch} was set to 128. For each model learned, we stopped the learning and used the model trained after 50 epochs (meaning that the CNN has seen the training dataset 50 times, each time altered through augmentation strategies). The number of layers was chosen experimentally. We determined that increasing the number of convolutional layers before pooling decreases the false positive rate. Stacking three 3x3 convolutional layers is equivalent to cal-

culating 7x7 convolutions. Hence we may surmise that the number of stacked convolutional layers is linked to the size of the objects that the model must learn. Vessel size (width) is more stable than the size of the structures in the background. This can explain the decrease in false detections in the background observed when increasing the number of stacked convolutional layers. Augmenting the training data with random rotations and PCA-based alterations of intensities reduced the error rate by 1 percentage point.

6.3.2 Data

The public datasets DRIVE and MESSIDOR were used to train and test our CNN model. The DRIVE dataset consists of 40 fundus images divided into 20 training images and 20 test images. For the vessel segmentation ground truth, the training set was annotated by one expert, giving one training annotation set, while the test set was annotated by two experts, giving two test annotation sets. It is worth noting that for the test annotation sets, the first expert is the same one who annotated the training data, while the second expert is independent from the training dataset (Staal et al., 2004). Regarding the A/V classification, we used two gold standards: one in which all vessel pixels from the second expert's test annotation set are labeled as artery or vein, named ALL-DRIVE (Hu et al., 2013); and the other one, named CT-DRIVE, in which only the centerlines of the vessels of diameter greater than 3 pixels are labeled (Dashtbozorg et al., 2014). The MESSIDOR dataset consists of 1200 fundus images. For this dataset, we asked a clinical expert to manually label 100 images. We used 70 images from this labelled subset for the training phase and the other 30 for testing.

6.3.3 Performance results of whole system

To assess our results, we report the accuracy measure of the three-class classification, which corresponds to the proportion of pixels inside the FOV mask that belong to the correct classes in the output map.

The performance of the vessel segmentation and artery/vein classification tasks are evaluated using sensitivity (true positive rate) and specificity (true negative rate) measures obtained by thresholding the probability maps, the positive classes being either vessels or arteries:

$$TPR(z) = \frac{1}{N_{pc}} \sum_i^{N_{pc}} p_{pc}(i) \geq z \quad (6.9)$$

$$TNR(z) = \frac{1}{N_{nc}} \sum_i^{N_{nc}} p_{nc}(i) < z \quad (6.10)$$

where N_{pc} is the number of pixels actually belonging to the positive class inside the FOV mask, $p_{pc}(i)$ is the probability of a pixel to belong to the positive class according to the output of our method, N_{nc} is the number of pixels actually belonging to the negative class, and $p_{nc}(i) = 1 - p_{pc}$ is the probability of a pixel to belong to the negative class. For vessel segmentation, the positive and negative classes are vessel and background respectively; for A/V classification, they are artery and vein respectively. As another performance metric, we use the AUC criterion, which represents the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. The ROC curve is constructed by changing the threshold applied to the probability map and plotting the sensitivity/specificity pairs for all threshold values in the range $[0, 1]$. The AUC value is then calculated using the trapezoidal rule (DeLong et al., 1988b).

We define the vessel probability map $p_{vessels}$ with the following equation:

$$p_{vessel} = \frac{\max(p_{artery}, p_{vein})}{p_{back}} \quad (6.11)$$

We report the results in Table 6.1 and 6.2 for different versions of our method: *CNN 3D* corresponds to the model trained with the original images, *CNN 3D enhanced* to the model trained with the enhanced images, *CNN 6D* to the model trained with the 6D images (original + enhanced images), *CNN 6D BP* to the model with addition of bypass connections, and finally *CNN 6D BP + LSP* is the CNN model followed by LSP propagation. We report the AUC for vessel segmentation, the sensitivity, specificity and accuracy for A/V classification, and the overall accuracy, i.e. for the classification of all image pixels into the three classes.

We can see that using the 6D input is better than using only three channels, whether the enhanced or original ones. The enhanced channels mostly improve the vessel segmentation accuracy, while including the original image channels mostly improves A/V classification. In this respect, we note that although the contrast enhancement method we use corrects illumination differences at the whole image scale, the CNN model can learn the enhancement only at the local patch scale.

The bypass connections (BPs), which are the main idea of the U-Net model (Ronneberger et al., 2015), mainly improve the segmentation performance. Reintroducing the high resolution feature maps to the decoder portion of the CNN model refines the boundaries of large vessels and the segmentation of small vessels (see Fig. 6.5). Inside the vessels, however, where the problem is to distinguish arteries from veins and where gradients are low, the high resolution information is less relevant. This can explain why the BPs do not improve A/V classification performance as much as the segmentation performance.

Table 6.1 Results for different versions of the method on DRIVE

Method	Vessels AUC	Artery Vein			All
		Sens.	Spec.	Acc.	Acc.
CNN 3D	0.961	79.5%	78.2%	78.8%	93.90%
CNN 3D enhanced	0.968	80.0%	85.6%	83.0%	94.31%
CNN 6D	0.968	80.9%	86.4%	83.8%	94.34%
CNN 6D BP	0.972	81.6%	86.2%	84.2%	94.59%
CNN 6D BP + LSP	0.972	86.3%	86.6%	86.5%	94.93%

Table 6.2 Results for different versions of the method on MESSIDOR

Method	Vessels AUC	Artery Vein			All
		Sens.	Spec.	Acc.	Acc.
CNN 3D	0.954	86.7%	86.3%	86.5%	94.8%
CNN 3D enhanced	0.976	87.0%	92.4%	90.2%	96.0%
CNN 6D	0.977	89.4%	90.9%	90.3%	96.1%
CNN 6D BP	0.982	88.0%	92.1%	90.4%	96.3%
CNN 6D BP + LSP	0.982	95.3%	90.4%	92.4%	96.4%

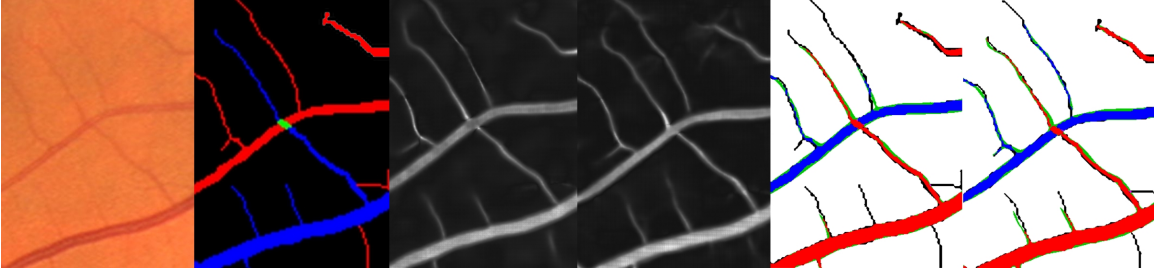


Figure 6.5 Bypass connections improve segmentation of small vessels. From left to right: original image; ground truth; probability vessel map without BPs; vessels map with BPs; error map without BPs; and error map with BPs. In the error maps: blue pixels are true positive veins, red pixels are true positive arteries, black pixels are false negatives, green pixels are false positives and white pixels are true negative background pixels.

Finally, the LSP method, which propagates the vessel labels throughout the segmented vascular network, improves the A/V classification accuracy by 2 percentage points.

The ROC curves for vessel segmentation are given in Fig. 6.6 and Fig. 6.7, while the ROC curves for A/V classification are given in Fig. 6.8. We can see that LSP improves performance mostly near the equal error rate. Indeed, the LSP step will be able to correct mistakes in the CNN's prediction as long as the error level is reasonable; otherwise the LSP is likely to

propagate errors.

We also analyzed our system’s performance with respect to the vessels’ diameters. Table 6.3 provides statistics on vessel diameters in the two image datasets. Fig. 6.9 and Table 6.4 show the ROC curves and performance results for vessel segmentation. Fig. 6.9 and Tables 6.5 and 6.6 provide the ROC curves and performance results for A/V classification. As expected, performance is lowest on the smallest vessels (inferior to 2 pixels) for both the segmentation and A/V classification tasks.

We can see in Tables 6.5 and 6.6 that the LSP stage greatly improves the results for very small vessels, i.e. those of one pixel and those between 2 and 4 pixels in diameter. This is to be expected since such small vessels provide little information locally and, therefore, more global contextual information is needed to label them properly. By contrast, for large vessels, the results of the CNN are already quite good and the LSP improves them by a smaller margin.

Analysis of the false negatives and false positives in the fundus images can help to better understanding the remaining errors. In Fig. 6.11 and Fig. 6.12, two examples of outputs are given. The false negatives are mainly small vessels that are not detected at all or are offset from their ground-truth locations. In Fig. 6.12, some hemorrhages are also detected as vessels. In the vessels wider than 4 pixels, the false positives are concentrated at the borders of those vessels. In the vessels narrower than 4 pixels, the false positives are mainly due to their being offset from their ground-truth locations. Misclassification of arteries as veins or vice-versa is mainly concentrated on vessels narrower than 4 pixels. There are also some arteries and veins interlaced or very close to each other, also causing misclassification.

These errors are very similar to what human observers (in this case, the second expert) would make compared to the gold standard (see Fig. 6.13, Fig. 6.14 and Fig. 6.15).

6.3.4 Comparison of segmentation results with the state of the art

On the DRIVE dataset, the gold standard for vessel segmentation is based on the first expert who manually labeled the images. The second expert is considered as the human observer. However, we think that reporting the results of our system in comparison to both experts demonstrates the good generalization capacity of our method. Indeed, as mentioned above, the second expert is completely independent from the training annotation, which is not the case for the first expert (Staal et al., 2004).

We extracted the results for all the methods reported here from their respective papers (see Table 6.7).

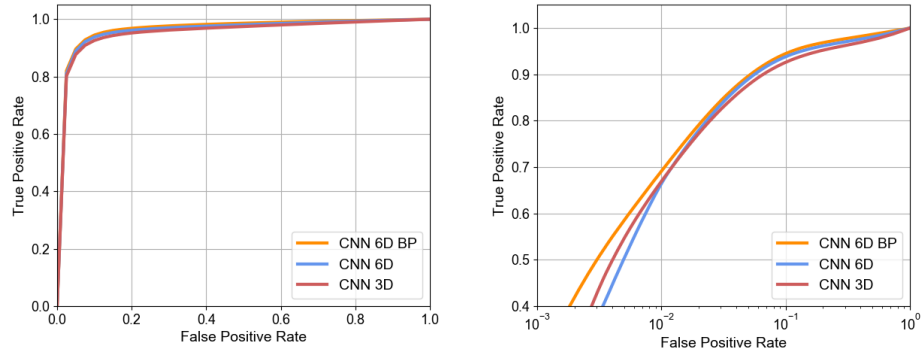


Figure 6.6 Vessels segmentation on DRIVE: ROC curves.

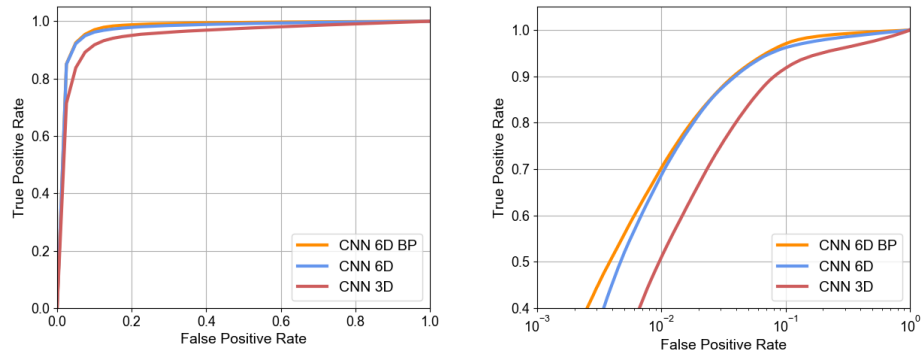


Figure 6.7 Vessels segmentation on MESSIDOR: ROC curves.

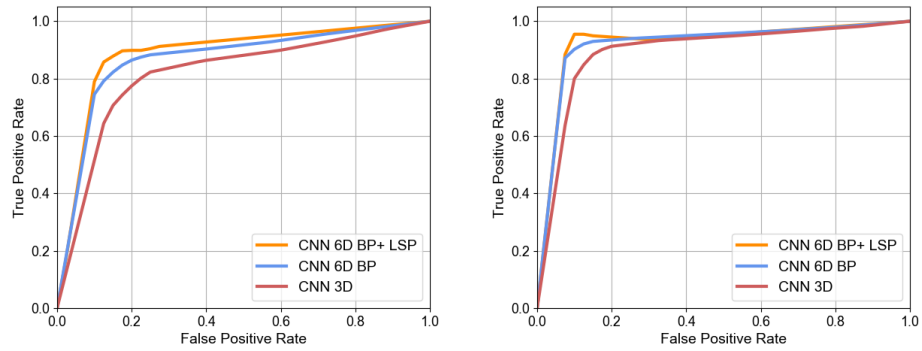


Figure 6.8 A/V classification performance on DRIVE (left) and MESSIDOR(right): ROC curves.

The AUC measure can be misleading since the performance for low specificity (high false positive rate) is not relevant. It is better to compare the different operating points obtained

Table 6.3 Statistics on vessel diameters

Dataset	% of vessels of diameter (in pixels)		
	<2	≥ 2 and <4	≥ 4
DRIVE	19%	33%	47%
MESSIDOR	1%	46%	53%

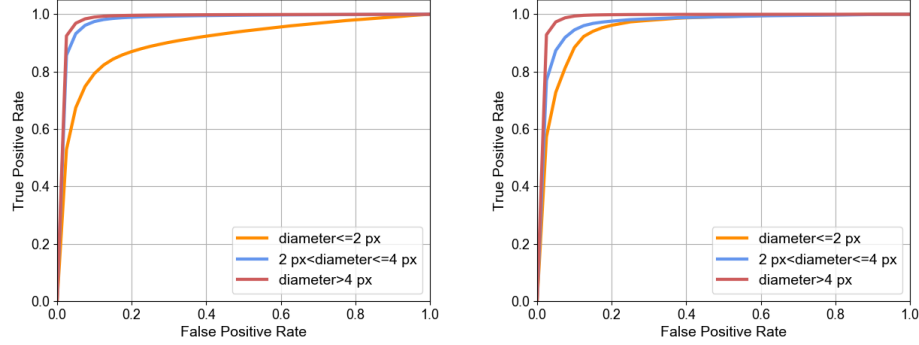


Figure 6.9 Vessels segmentation on DRIVE (left) and MESSIDOR (right): the AUC is lower for smaller vessels.

Table 6.4 Segmentation results for different vessel diameters

Dataset	AUC for diameter (in pixels)		
	<2	≥ 2 and <4	≥ 4
DRIVE	0.909	0.985	0.992
MESSIDOR	0.952	0.971	0.992

Table 6.5 A/V Classification results on DRIVE for different vessel diameters

Method	Accuracy for diameter (in pixels)		
	<2	≥ 2 and <4	≥ 4
CNN 6D BP	67.5%	80.1%	93.0%
CNN 6D BP + LSP	70.5%	84.2%	94.6%

with all the compared methods against the ROC curves for our method and DeepVessel (see Fig. 6.16). From this figure, we can see that the proposed method is similar to DeepVessel but below the Liskowski and Fraz methods. However, ours is the fastest method, even with the inference implemented on CPU and not on GPU. As well, it does not limit itself to doing

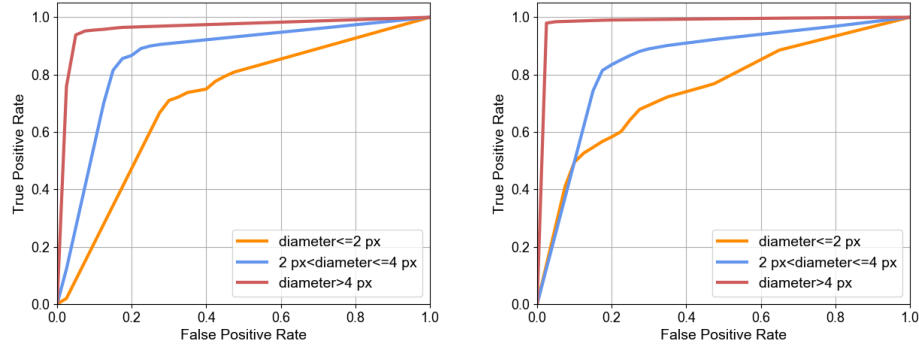


Figure 6.10 A/V classification on DRIVE and MESSIDOR (right): The AUC is lower for smaller vessels.

Table 6.6 A/V Classification results on MESSIDOR for different vessel diameters

Method	Accuracy for diameter (in pixels)		
	<2	≥ 2 and <4	≥ 4
CNN 6D BP	70.2%	82.0%	97.8%
CNN 6D BP + LSP	73.5%	85.1%	98.3%

Table 6.7 Comparison with the state of the art for vessel segmentation with the first expert considered as gold standard

Method	AUC	Sens.	Spec.	Acc.	Time	System
Niemeijer et al.(Niemeijer et al., 2004)	0.930	68.9%	96.9%	94.2%	-	-
Martinez-Perez et al.(Martinez-Perez et al., 2007)	-	71.7%	96.6%	93.4%	-	-
Roychowdhury et al.(Roychowdhury et al., 2015)	0.967	73.9%	96.7%	94.9%	3.9s	2.6Ghz
Miri et al.(Miri and Mahloojifar, 2011)	-	71.5%	97.6%	94.3%	50s	3Ghz
Staal et al.(Staal et al., 2004)	0.952	67.8%	98.3%	94.4%	15m	1Ghz
Budai et al.(Budai et al., 2013)	-	64.4%	98.7%	95.7%	5s	2.3Ghz
Marin et al.(Marin et al., 2011)	0.959	70.7%	98.0%	94.5%	90s	2.1Ghz
Mendonca et al.(Mendonca and Campilho, 2006)	-	73.4%	97.6%	94.5%	150s	3Ghz
Ricci et al.(Ricci and Perfetti, 2007)	0.963	77.5%	97.2%	95.9%	-	-
Human observer(Staal et al., 2004)	-	77.6%	97.2%	94.7%	-	-
DeepVessel(Fu et al., 2016)	0.942	76.0%	97.4%	94.7%	1.3s	K40
Proposed	0.964	74.9%	97.7%	94.8%	0.5s	2.4Ghz
Fraz et al.(Fraz et al., 2012b)	0.975	74.1%	98.1%	94.8%	100s	2.3Ghz
Liskowski et al.(Liskowski and Krawiec, 2016)	0.979	78.1%	98.1%	95.3%	92 s	Titan

vessels segmentation but performs A/V classification at the same time.

Most of the authors did not published their resulting segmentation images; for the DeepVessel method, however, the authors shared their output probability images, which allowed us to recompute their AUC and accuracy considering the second expert as the gold standard. Table

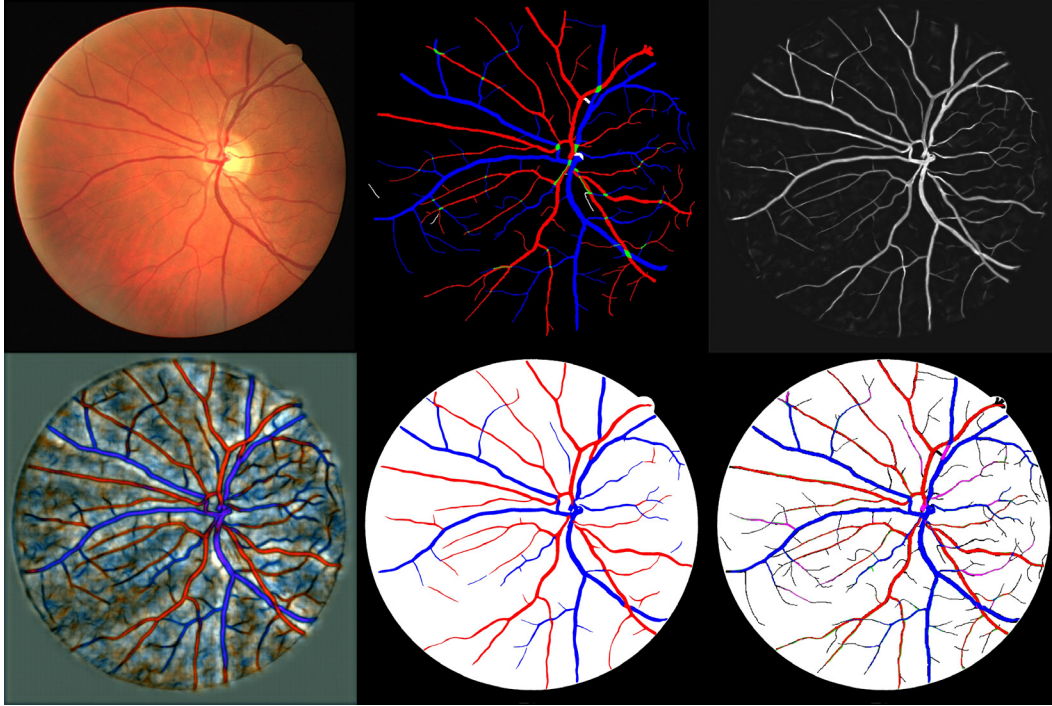


Figure 6.11 Classification results with CNN 6D BP + LSP on 4th test image from DRIVE (Acc. = 95.4%). Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) hard classification, 3) error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background).

6.8 and Fig. 6.17 present results compared to the recent DeepVessel method using the second independent expert as gold standard.

These results reveal that our system does not overfit to the training data; on the contrary, it generalizes well (better than DeepVessel, in fact), considering that the results in Table 6.8 and Fig. 6.17 use a gold standard from a different expert than the one who labeled the training dataset. With the DRIVE database, we believe that system performance should always be evaluated against both experts' labelings of the test images, not just against the first, as this can reveal if a supervised learning method overfits to the way a particular expert has annotated the images.

These performances illustrate that our method achieves accuracy in segmenting vessels similar to the state of the art, with a shorter inference time. Our proposed CNN model is quite fast compared to the recent best method as instead of doing pixel classification, it uses a scalable encoding-decoding CNN model. The model can take the whole image directly as input, thereby avoiding the use of overlap strategies as with DeepVessel. Compared to the original

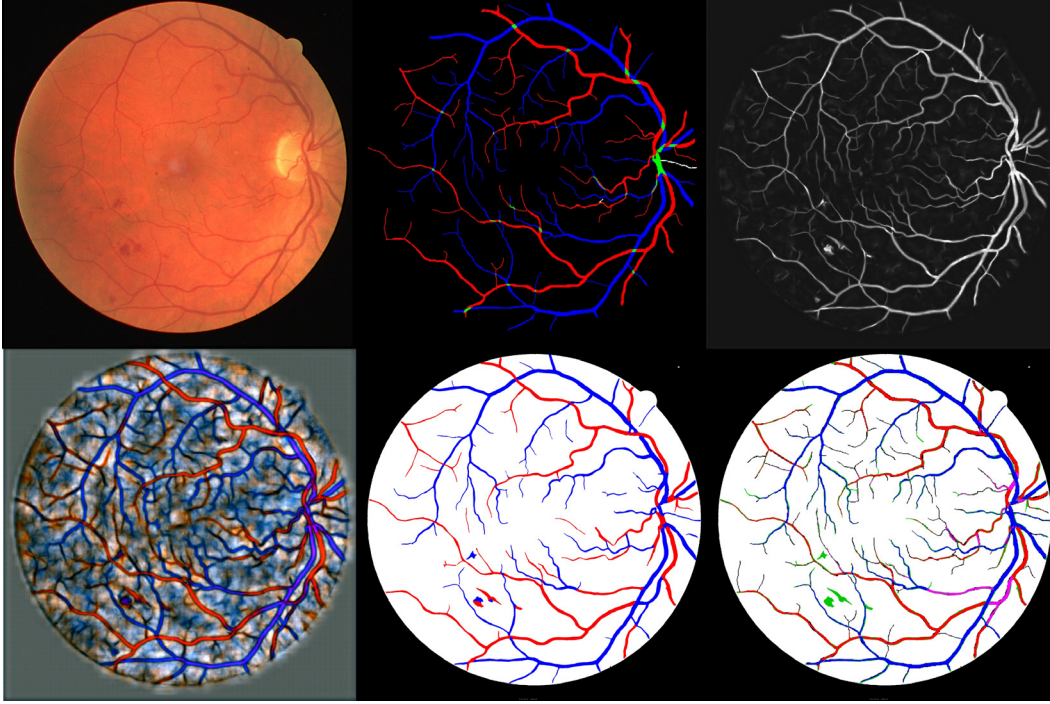


Figure 6.12 Classification results with CNN 6D BP + LSP on 14th test image from DRIVE (Acc. = 95.3%). Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) hard classification, 3) error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background).

Table 6.8 Comparison with the state of the art for vessel segmentation with the second expert considered as gold standard

Method	AUC	Sens.	Spec.	Acc.	Time	System
DeepVessel(Fu et al., 2016)	0.947	72.7%	97.7%	94.6%	1.3s	K40
Proposed	0.972	78.4%	98.1%	95.7%	0.5s	2.4Ghz

U-Net model, patches fed to our network can be of any size, which is a significant advantage when dealing with images of different resolutions.

6.3.5 Comparison of A/V classification results with the state of the art

In Table 6.9, we report the classification performance of our method at the pixel level; we computed the accuracy, sensitivity and specificity by considering that arteries were positive detections while veins were negative. Table 6.9 also reports the performance of three recent state-of-the-art methods on CT-DRIVE, and of another CNN system we recently proposed

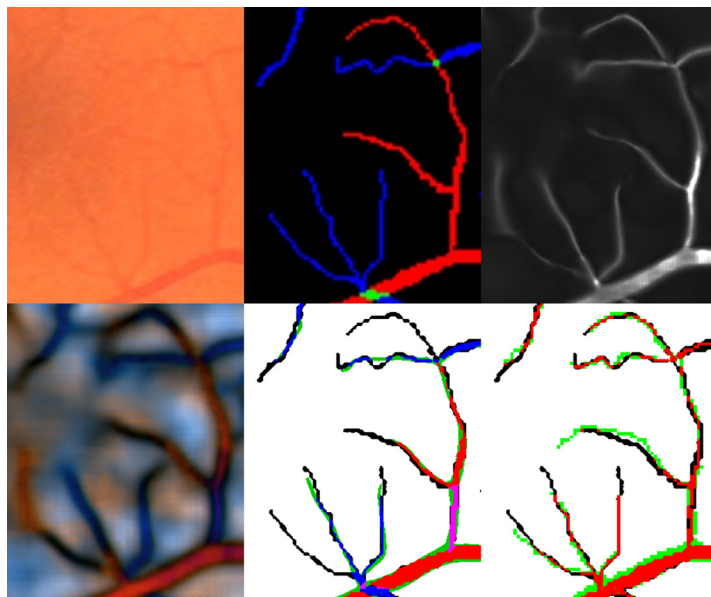


Figure 6.13 Comparison of errors with a human expert. Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) corresponding error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background), 3) error map of the second expert (red: true vessels; black: false negatives; green: false positives; white: true background).

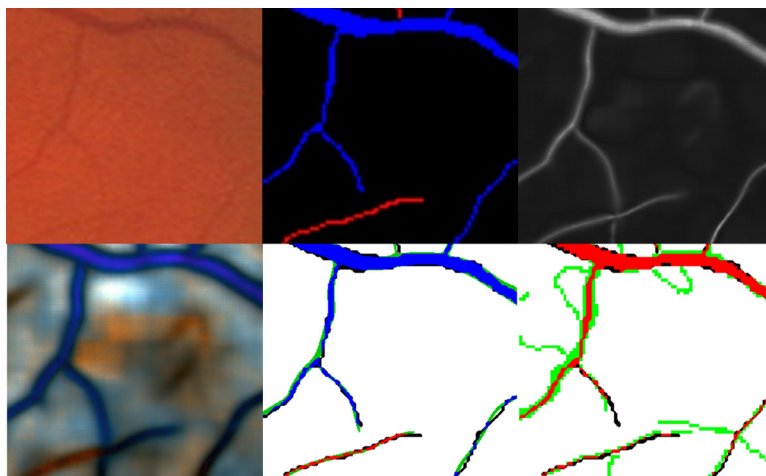


Figure 6.14 Comparison of errors with a human expert. Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) corresponding error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background), 3) error map of the second expert (red: true vessels; black: false negatives; green: false positives; white: true background).

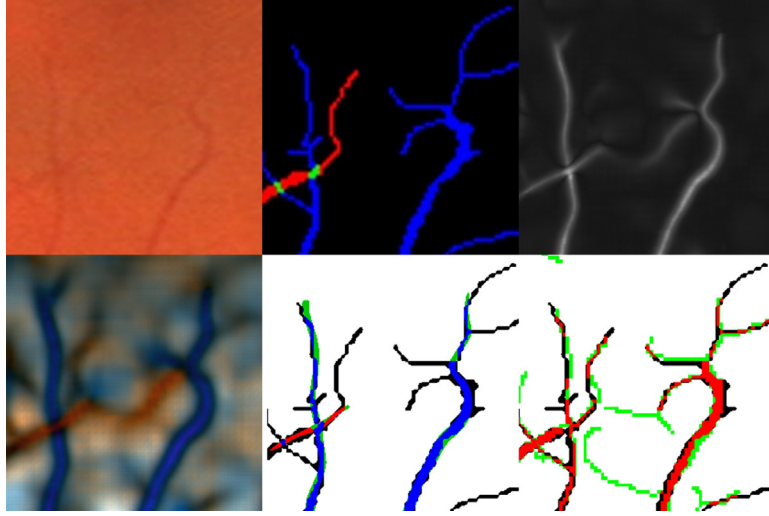


Figure 6.15 Comparison of errors with a human expert. Top row from left to right: 1) original image, 2) ground truth, 3) Vessel probability map. Bottom row from left to right: 1) CNN output probability map (blue: veins; red: arteries; gray: background), 2) corresponding error map (blue: true veins; red: true arteries; black: false negatives; green: false positives; white: true background), 3) error map of the second expert (red: true vessels; black: false negatives; green: false positives; white: true background).

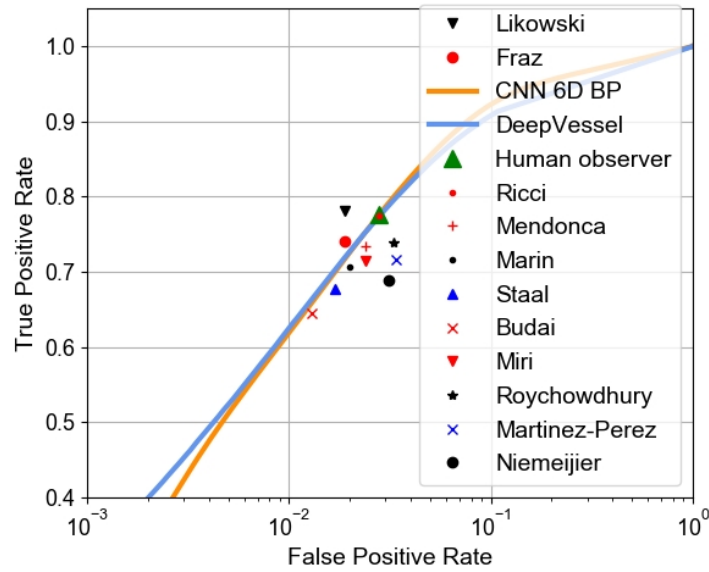


Figure 6.16 Comparison with the state of the art for vessel segmentation (first expert).

(Girard and Cheriet, 2017). In our present method, the CNN step by itself gives good results and adding the LSP step significantly improves them.

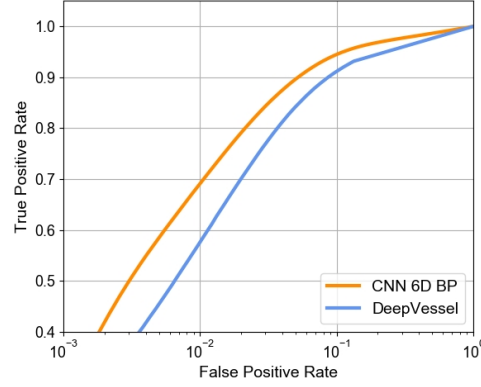


Figure 6.17 Comparison with the state of the art for vessel segmentation (second expert).

Table 6.9 Comparison with the state of the art for A/V classification on CT-DRIVE

Method	Sensitivity	Specificity	Time
CNN 6D BP + LSP	93.7% \pm 4%	92.9% \pm 5%	0.5s
Estrada et al.(Estrada et al., 2015)	91.7% \pm 7%	91.7% \pm 7%	131.2s
Dashbozorg et al.(Dashtbozorg et al., 2014)	90.0%	84.0%	-
CNN 6D BP	88.1% \pm 5%	85.7% \pm 7%	0.4s
Niemeijer et al.(Niemeijer et al., 2011)	80.0%	80.0%	-

6.3.6 Application to AVR measurement and novel global AVR measure

Distinguishing arteries from veins allows to process statistics on the ratio of their diameters. Changes in the AVR are related to signs of hypertension, DR and other cardiovascular pathologies and thus we can make use of the joint segmentation and classification method to analyze changes in vessel diameters. To evaluate the capability of AVR measures to analyze those changes, we use the MESSIDOR dataset, which contains 1200 fundus images. Three ophthalmologists provided the retinopathy grade for each image according to the number of microaneurysms, the number of hemorrhages and the presence of neovascularization. Grade 0 means that there is no microaneurysm nor hemorrhage; grade 1 means that there are fewer than 5 microaneurysms with no hemorrhages (similar to early DR in the standard classification); grade 2 means that there are no more than 15 microaneurysms and fewer than 5 hemorrhages (similar to moderate DR); finally, grade 3 denotes the presence of more than 15 microaneurysms or more than 5 hemorrhages, or the presence of neovascularization (proliferative DR).

The standard AVR measure is calculated with the algorithm proposed in (Niemeijer et al., 2011) and the revised ratio formulas from (Knudtson et al., 2003). The conventional procedure is to calculate the ratio of Central Retina Artery Equivalent (CRAE) over Central

Retina Vein Equivalent (CVAE) in the region between 0.5 disc diameters (DD) and 2 DDs away from the optic disc. The formulas from (Knudtson et al., 2003) are used to calculate the CRAE and CRVE. Only the six widest arteries and veins are retained. We will call this conventional measurement the Local AVR, as it uses only local information around the optic disc. With automatic A/V classification applied to the whole fundus image, it is now possible to calculate an AVR over the whole field of view. We define a novel measurement, called Global AVR, as simply the ratio of the average of the artery diameters over the average of the vein diameters. To avoid any bias due to the fundus FOV, the global AVR should always be measured over the same portion of the retina. In the MESSIDOR dataset, this was not an issue as all the images are macula-centered and all have similar FOVs. The vessels map diameters were obtained using the method described in (Girard et al., 2014) and the optic discs were detected with the method described in (Girard et al., 2016).

We report in Table 6.10 the statistics for the Local and Global AVR for different DR grades as well as the number of cases for each severity level. These statistics are also represented graphically in Fig. 6.18.

These results are coherent with those of the Wisconsin study (Klein et al., 2004), which only show statistically significant correlations between increased vein diameters (i.e. smaller local AVR) and proliferative DR (grade 3). On the other hand, using the Global AVR measure, we obtain significant differences not only for grade 3 but also for grade 2 which corresponds to moderate DR. We can also observe the mean curve for Global AVR (blue) begins to decrease already at grade 1 (early DR), while the Local AVR curve (orange) is increasing at this point. The Local AVR is the measure used in the majority of clinical studies. In those studies, the AVR decreases with blood pressure increase, but shows no significant change associated with DR at stages other than proliferative. The results here show clearly that a global measure should be considered in these studies as the difference in AVR will be more significant for proliferative DR and will also be significant for moderate DR. The reason for this could be that the earliest vessel changes, especially veinule dilation, appear on the smaller vessels further away from the OD, not in the area around the OD considered in the calculation of the Local AVR. This suggests that the whole vasculature visible in the fundus images contains important information for DR assessment, but only part of it is exploited by the standard AVR measure. Furthermore, detection of the optic disc is not a prerequisite for calculating our novel AVR measure. The Global AVR is also more robust when the visibility of vessels around the optic disc is altered either by lower image quality or pathologies. Around 10% of grade 0 fundus images have AVR measures below 0.6. Among these cases, 60% present factors that could explain the low AVR value (signs of old age, hypertension or cholesterol).

Table 6.10 AVR measures for different grades of DR on MESSIDOR

Method	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
<i>Number</i>	546	153	247	254
Local AVR	0.65 ± 0.06	0.66 ± 0.06^n	0.66 ± 0.07^n	$0.64 \pm 0.07^*$
Global AVR	0.66 ± 0.05	0.65 ± 0.05^n	$0.64 \pm 0.06^{**}$	$0.62 \pm 0.06^{**}$

Mann-Whitney significance test n : $p > 0.1$, * : $p < 10^{-4}$, ** : $p < 10^{-5}$

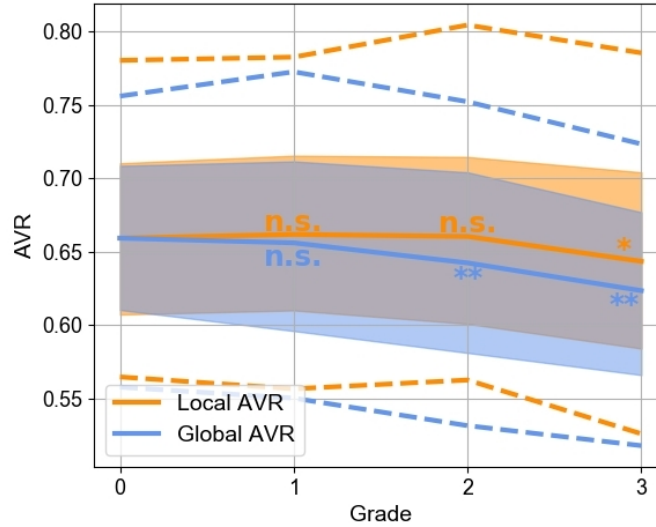


Figure 6.18 Comparison between Local AVR and Global AVR for the different DR grades: n.s. means no significant difference, * means a significant p-value of $p < 10^{-4}$, ** means a significant p-value of $p < 10^{-5}$. Full lines are the means; shaded areas represent the data within 1 standard deviation, i.e. the [16%-84%] percentiles; dashed lines are the data within 2 standard deviations, i.e. the [2.5%-97.5%] percentiles.

It is important to mention that factors that induce changes in the AVR can occur simultaneously and have opposite effects on the vessels diameters. For example, hypertension and obesity are associated with arteriolar narrowing and often occur simultaneously with diabetic retinopathy, itself associated with arteriolar widening (Klein et al., 2004). Therefore, we must be cautious about our experimental results as the MESSIDOR dataset does not provide any normative data about age, cholesterol level, smoking or hypertension. Nonetheless, the present work shows that in future clinical studies, the Global AVR measure should be considered as a more reliable alternative to the standard local one. In addition, the fully automatic nature of our method can be an important advantage for carrying out future studies.

6.3.7 Discussion and future work

The experimental results show that our method outperforms the leading previous works in A/V classification on a public dataset (DRIVE). The vessel segmentation validation shows similar or better results than most of the state of the art methods. Our system is the fastest among all the methods compared, with all steps running on CPU and thus not requiring high-end and expensive GPUs to achieve short inference times. The likelihood score propagation improves the performance on small vessels (less than 5 pixels wide), which is important because the onset of cardiovascular abnormalities appears in the smallest retinal vessels in the form of arteriolar narrowing and increased vessel tortuosity. The performance on larger vessels exceeds 94%; this means that our method can be used to obtain reliable standard (local) AVR measurements fully automatically.

There is still room for improvement, especially as pertains to the CNN classification stage. Having more labeled data would obviously improve the classification performance. Indeed, this would allow our model to learn more global structural information by increasing the size of the training patches and the depth of the network. In that respect, the proposed work can be very useful as it can significantly speed up the task of manual A/V labeling by providing an accurate first labeling that can be corrected a posteriori. In line with the need for labeled data, the labeled MESSIDOR training data, the label annotation tool implemented in this work, and the CNN model will be made available to the research community. The proposed work could also be used to automatically annotate new images and add them to the training dataset using an adversarial network. Future work will focus on finding new biomarkers and clinical measurements utilizing the artery/vein segmentation to track vessels changes and detect early signs of pathology.

6.4 Conclusion

The novel and fast semantic artery/vein segmentation proposed in this paper combines a deep learning technique with a graph propagation method to jointly segment and classify vessels into arteries and veins. Our results confirm the efficiency of our novel training strategies (6D images, PCA augmentation and training patch selection). The CNN model used has the capacity to learn a wide variety of background characteristics and to distinguish retinal vessels from other tubular structures (choroidal vessels, optic disc border, nerve fibers), hence reducing false positive detections. Our use of global structure information is quite effective. Our technique for vessel labeling propagation mimics the natural blood flow in the vascular network and avoids learning a complex model with many topological rules. Moreover, we

have shown that our method can be used to calculate a new arterio-venous ratio (AVR). The proposed Global AVR measure is better able to track vessel changes induced by diabetic retinopathy, which is very promising for the prospect of finding specific vascular biomarkers in more distal areas (further away from the optic disc). The potential impact of such a method is significant as it is fully automatic and therefore it could be used to screen patients for vascular changes that would need further attention.

Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest related to this article.

Acknowledgment

This work was supported in part by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The authors would like to thank the research groups that made the DRIVE and MESSIDOR image database available to the community. The authors would like to thank Philippe Debanné for revising this manuscript, as well as Gabriel Lepetit-Aimon and Clement Payout for their technical input.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

Ce projet de recherche nous a permis de contribuer à l'avancement de connaissances dans la construction d'atlas statistiques, la segmentation par apprentissage profond et la formation de nouvelles mesures pour la détection précoce de pathologies. Nous avons défini trois objectifs de recherche dans le Chapitre 3 et les trois chapitres suivants présentent comment ont été réalisés ces différents objectifs. Premièrement, nous avons amélioré les outils de construction d'atlas pour construire le premier atlas statistique de la région du disque optique. Deuxièmement, à partir de l'atlas statistique, nous avons amélioré la segmentation de l'excavation papillaire et construit une nouvelle mesure pour la détection du glaucome. Enfin, les outils de segmentation et de représentation du réseau vasculaire ont été améliorés et ont permis l'amélioration des techniques de segmentation sémantique du réseau vasculaire et la construction d'une mesure globale de rapport des diamètres artères/veines (voir Figure 7.1).

Nous allons dans ce chapitre, discuter de l'impact général des contributions de la thèse dans les domaines généraux de la construction d'atlas statistique, d'apprentissage profond et de construction de mesures cliniques. Les limitations générales actuelles seront soulignées afin de proposer dans le chapitre suivant nos recommandations pour les travaux futurs.

7.1 Construction d'atlas statistique

Au fil de la thèse, plusieurs outils nécessaires à la construction d'atlas statistique ont été proposés pour les deux structures anatomiques du disque optique et du réseau vasculaire présent dans la région du disque optique. En comparaison à certaines structures anatomiques comme le coeur ou le cerveau, la région du disque optique est constituée de deux structures superposées ce qui complique : 1) la segmentation de la région, 2) le recalage notamment des vaisseaux variables topologiquement.

Les vaisseaux qui sortent du disque optique ont tendance à suivre la paroi temporelle de l'excavation papillaire et donc le déplacement global de ces vaisseaux est important à caractériser. Nous proposons, ici, de représenter les vaisseaux par une modélisation probabiliste représentant la densité des vaisseaux après recalage des tissus par Log-Demons. Le modèle probabiliste ne garde que les vaisseaux présents chez la majorité des patients. Cette contribution nous a permis de construire le premier atlas statistique de la région du disque optique. La variabilité de la morphologie de l'excavation papillaire et du disque optique est incluse dans l'atlas ainsi que la variabilité de déformation des principaux vaisseaux à l'intérieur du

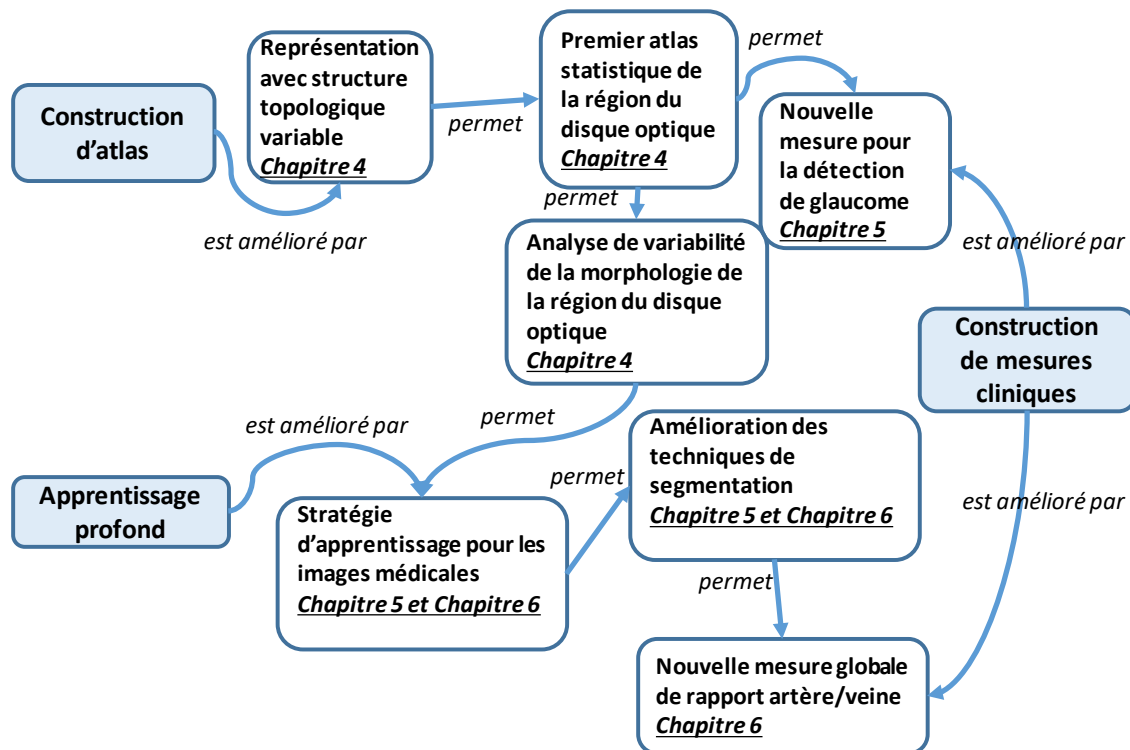


Figure 7.1 Améliorations et contributions de la thèse

disque optique. L'ensemble des structures anatomiques de la région du disque optique est ainsi considéré ce qui permet d'améliorer la détection de pathologies en considérant l'ensemble des anomalies de la région du disque optique. La méthodologie actuelle pourrait être utilisée pour d'autres anatomies composées de tissus déformables accompagnés d'un réseau vasculaire et donc n'est pas limitée au disque optique de la rétine. Enfin, les mêmes méthodes pourraient être employées sans modification majeure pour construire un atlas 3D de la région du disque optique à partir d'images OCT.

Bien qu'actuellement, au vu de l'engouement pour les techniques d'apprentissage profond pour la détection de pathologies (Chen et al., 2015), les techniques d'atlas statistiques soient délaissées, l'atlas statistique garde des avantages importants face aux autres techniques de détection de pathologies. Tout d'abord, l'atlas statistique étudie explicitement les modifications morphologiques de l'anatomie, c'est à dire les déformations de l'anatomie, alors que les techniques par apprentissage profond n'analysent que les intensités et les textures. Deuxièmement, le nombre de cas pathologiques est limité et les pathologies peuvent s'exprimer par des anomalies rares. Or la construction de modèles par apprentissage profond supervisé demande d'avoir un bon échantillon de cas normaux et pathologiques couvrant toutes les possibilités ce qui est difficile dans le domaine biomédical. L'atlas statistique permet de modéliser

la variabilité de l'anatomie au sein d'une population saine pour mieux caractériser les cas pathologiques. Également, l'atlas statistique permet l'ajout facile de nouveaux cas afin de mettre à jour le référentiel commun et la variabilité, ce qui n'est pas trivial dans le cadre des techniques d'apprentissage profond. Enfin, l'atlas statistique offre au clinicien des outils de compréhension, montrant les anomalies statistiques sur l'anatomie, comme la carte de déviation proposée dans notre travail. Au contraire, extraire et visualiser les caractéristiques haut niveau d'un modèle par apprentissage profond reste un problème difficile.

L'atlas statistique permet enfin d'améliorer les techniques de segmentation actuelles, notamment pour l'excavation papillaire. Il permet également la construction de nouvelles mesures pour la détection de pathologies du disque optique.

7.2 Apprentissage profond pour l'analyse des images biomédicales

L'apprentissage profond ou *Deep Learning* est une méthode d'apprentissage statistique qui consiste à modéliser un problème de classification ou de régression par un ensemble de couches de réseaux de neurones. Un grand nombre de données étiquetées sont nécessaires pour éviter le surapprentissage et la non-généralisation du modèle sur de nouveaux échantillons. Or, les données médicales sont souvent beaucoup moins nombreuses que dans le domaine de la reconnaissance d'objets pour deux raisons : 1) il y a moins de données pathologiques surtout pour les maladies peu prévalentes, 2) l'annotation demande souvent une expertise clinique très coûteuse.

La thèse a apporté des outils pour pallier ce manque de données en proposant des stratégies d'apprentissage dédiées aux images biomédicales qui s'appliquent au-delà des images de rétine et de la segmentation sémantique du réseau vasculaire ou de l'excavation papillaire.

Premièrement, les images médicales ont de la variabilité de contraste et d'illumination comme les images naturelles. Cependant, lorsque le nombre d'images d'entraînement est faible, il est préférable d'aider le réseau en diminuant la variabilité de contraste et d'illumination en normalisant les images en entrée du réseau de neurones. Nous avons montré dans ce travail qu'un réseau de neurones apprend mieux lorsqu'on associe aux images originales des images qui ont été normalisées en terme de contraste et d'illuminations.

Deuxièmement, les réseaux de neurones apprennent ce qui est donné en entrée. Cette propriété peut paraître triviale mais en réalité à défaut d'avoir plus d'exemplaires d'entraînement, il est intéressant de réduire l'espace du problème à apprendre. Ainsi, une des stratégies développées dans la thèse est de se concentrer sur les données qui sont réellement pertinentes pour

notre problème. Pour le réseau vasculaire, les exemplaires d'apprentissage ont été sélectionnés autour des vaisseaux que l'on souhaite segmenter car les problèmes de sur-segmentation et de sous-segmentation se rencontrent proches des vaisseaux et non dans un fond sans vaisseaux où des faux positifs pourront être supprimés facilement. L'analogie avec le domaine de la reconnaissance d'objet serait de se concentrer sur la reconnaissance entre deux espèces de chien car ce problème est plus pertinent et difficile que de reconnaître, par exemple, un bateau d'un chien ce qui est un problème facile. Nous avons montré que cette stratégie de sélection des exemplaires d'apprentissage est efficace.

Troisièmement, nous avons proposé des modèles qui permettent de segmenter les structures anatomiques en temps réel. Cela est important dans le domaine médical car les cas applicatifs peuvent demander du temps réel, notamment dans le cadre d'une intervention clinique où le clinicien a besoin d'assistance en temps réel.

Pour pallier le manque de données, les données d'apprentissage en entrée du réseau de neurones sont souvent aléatoirement transformées par une stratégie d'augmentation de données. Ces augmentations de données sont des transformations en intensité ou géométriques simples et adaptées aux images naturelles pour le domaine de la reconnaissance d'objet. Ces augmentations de données traditionnelles ne sont pas réalistes pour une image médicale et peuvent créer une variabilité qui n'existe pas. Cela peut amener le réseau à apprendre du bruit structural et par exemple des transformations géométriques pouvant biaiser les résultats de segmentation ou de classification. Dans ce travail, nous avons proposé deux types d'augmentation réaliste particulièrement adaptés aux images médicales. Ces augmentations sont réalistes car elles apprennent la variabilité de déformation ou de texture sur la base d'apprentissage. Les variabilités de déformation de l'anatomie sont apprises efficacement par l'atlas statistique et nous pensons que cette technique d'augmentation permettrait d'améliorer les performances des techniques par apprentissage profond pour d'autres applications dès lors qu'un atlas statistique existe.

Enfin, les données d'apprentissage sont découpées en patches d'images permettant de segmenter localement les régions d'intérêts. Des stratégies de propagation sont ensuite combinées pour réintroduire l'information globale. Nous avons donc proposé de réintroduire cette information topologique globale en propageant efficacement les résultats initiaux du réseau de neurones dans une représentation par arbre vasculaire. Cette représentation par arbre permet d'introduire des relations topologiques ou hiérarchiques entre les différentes parties

de l'anatomie. Elle peut donc s'appliquer à toute structure anatomique présentant plusieurs sous-structures locales.

Ces cinq contributions permettent de résoudre plusieurs problématiques exposées dans la littérature concernant les techniques d'apprentissage profond pour les images médicales (Greenspan et al., 2016). De plus, par ce travail, nous montrons que les techniques dites traditionnelles se combinent efficacement aux nouvelles méthodes d'apprentissage profond.

7.3 Nouvelle mesures pour la détection précoce de pathologies

Les mesures cliniques sont traditionnellement construites pour faciliter le travail du clinicien tout en caractérisant la progression de la pathologie. En l'absence d'assistance automatique, ces mesures sont un compromis entre l'ergonomie pour le clinicien et la précision de la mesure.

Dans ce travail, nous montrons qu'il est possible de construire de nouvelles mesures qui sont établies à partir d'analyses statistiques sur une population. Spécifiquement, la thèse se concentre sur la formation de mesures pour la détection du glaucome, de la rétinopathie et plus généralement des pathologies vasculaires afin d'améliorer les mesures cliniques conventionnelles (le CDR pour le glaucome et l'AVR pour les pathologies vasculaires).

Il est estimé que plus de la moitié des 60 millions de personnes dans le monde atteintes de glaucome ne le savent pas (Friedman et al., 2004). Il en est de même pour les pathologies cardiovasculaires qui causent plus de 17 millions de décès par an dans le monde. Ce sont des pathologies progressives qui, si elles sont détectées précocement, peuvent être ralenties par des traitements.

Les deux mesures que nous avons proposées ont été construites avec l'objectif de détecter précocement les signes et les facteurs induits par les différentes pathologies. Ainsi, la nouvelle mesure de glaucome détecte les déformations locales que l'on sait être les indicateurs précoces de la maladie. Nous montrons que cette nouvelle mesure de glaucome est significativement meilleure que le CDR. La mesure d'AVR global, quant à elle, est calculée sur l'ensemble des vaisseaux visibles de la rétine et notamment ceux dont le diamètre est petit. Or on sait que les changements liés à la pression artérielle affecte en premier lieu les plus petits vaisseaux. Nous montrons que notre mesure d'AVR global est plus sensible aux grades précoces de la rétinopathie diabétique que l'AVR local actuel. Plusieurs études cliniques montrent qu'une diminution de l'AVR est également associée aux facteurs de risque de maladies coronariennes comme l'hypertension. Cette nouvelle mesure va permettre d'identifier les changements sur des vaisseaux plus petits et plus éloignés du disque optique.

Les deux nouvelles mesures proposées dans cette thèse sont également associées à des biomarqueurs visibles, c'est à dire que nous sommes en mesure de pointer visuellement les régions où l'anomalie est présente. La mesure de glaucome est associée à une carte de déviation pointant les endroits où la déformation locale est anormale. L'AVR global permet de montrer les diamètres des vaisseaux sur tout le fond d'oeil et de pointer les endroits anormaux. Avoir une mesure compréhensible par le clinicien est la première étape vers une acceptation de la mesure dans un protocole clinique.

Les deux propriétés de détection précoce et de visualisation pour le clinicien permettent d'envisager deux cas d'applications : 1) améliorer le diagnostic précoce des patients, 2) assister le clinicien dans l'interprétation qualitative des mesures.

7.4 Limitations générales

Modélisation statistique du réseau vasculaire Les outils d'analyse statistique pour le réseau vasculaire, développés dans ce travail, se sont concentrés sur les techniques de segmentation et de représentation. Pour le réseau vasculaire de la région du disque optique, nous avons utilisé une modélisation probabiliste de la densité des vaisseaux. Cette partie de réseau vasculaire est relativement simple en terme de nombre de branches et de bifurcations et il aurait été possible d'étudier des modèles statistiques directement dans l'espace des graphes plutôt qu'un modèle de densité probabiliste. Dans la perspective d'obtenir une solution complète pour la construction d'atlas du réseau vasculaire, il reste encore à proposer des outils de recalage et de construction du modèle moyen. Un atlas statistique du réseau vasculaire permettrait une analyse statistique de la variabilité de plusieurs attributs comme le diamètre, l'orientation et la topologie des vaisseaux.

Apprentissage profond Les techniques de segmentation par apprentissage profond ont été affectées par la quantité limitée de données annotées. Bien que, dans ce travail, nous proposons des techniques statistiques d'augmentation de données géométriques et iconiques, plusieurs techniques pour pallier le manque de données n'ont pas été testées. Par exemple, il serait possible d'utiliser un modèle de réseau de neurones antagonistes génératifs pour synthétiser de nouveaux exemplaires d'apprentissage.

Limitation des mesures cliniques proposées La nouvelle mesure pour la détection du glaucome est obtenue à partir de l'analyse statistique des déformations géométriques de la région du disque optique. De même, la mesure globale d'AVR est obtenue par des statistiques sur les diamètres des veines et des artères de la rétine. Ces nouvelles mesures n'utilisent que

des informations géométriques. Comme on a pu le voir dans les différents chapitres, les changements de textures dans l'image de rétine peuvent être également des signes pathologiques. Pour le glaucome, l'atrophie des fibres nerveuses est visible dans la région du disque optique. Les lésions claires et foncées sont les facteurs principaux du diagnostic de la rétinopathie diabétique et apparaissent comme des changements de texture dans l'image de fond d'oeil. Les vaisseaux subissent également des changements de textures dans l'image de fond d'oeil comme l'augmentation de la réflexion de la lumière dans les artères, signe potentiel d'occlusion de l'artère. Dans notre travail, l'analyse statistique des textures n'a pas été abordée. Cette analyse pourrait compléter les approches géométriques développées dans notre travail. La combinaison entre ces informations de texture et les mesures construites dans ce travail n'a pas été étudiée. De plus, l'analyse de la variabilité des textures permettrait de proposer des stratégies d'augmentation de données encore plus réalistes que l'analyse en composantes principales utilisée dans ce travail.

Protocole de validation Une des plus importantes limitations de notre validation est la quantité d'images utilisées pour la validation. Les bases de données publiques de fond d'oeil sont récemment passées de quelques centaines à quelques milliers. Cependant, leur utilisation est limitée pour trois principales raisons :

- les images de fond d'oeil de ces bases ne sont pas annotées par exemple la segmentation des vaisseaux ou encore la segmentation de la région du disque optique ne sont pas présentes, ce qui ne permet pas d'utiliser telles quelles ces images pour réaliser des analyses statistiques, segmenter l'image avec des approches supervisées ou encore même évaluer des approches non supervisées.
- plus problématique encore, les bases de données publiques sont biaisées par de multiples inconnues concernant les facteurs démographiques ou environnementaux qui sont très importants pour caractériser l'absence ou la présence de pathologies. Par exemple, les myopes sont plus à même de développer un glaucome. L'hypertension et l'obésité, souvent associées avec la rétinopathie diabétique, induisent un rétrécissement des artères alors que la rétinopathie induit un élargissement du diamètre des artères. Dans les deux cas, l'âge du patient est un facteur important car le vieillissement normal des tissus peut s'apparenter à des signes pathologiques.
- enfin lorsque l'annotation est disponible, dans la plupart des cas, il n'y a qu'un seul expert qui a annoté ce qui pose le problème du biais de la variabilité entre les experts pour une tâche spécifique.

Au cours de notre travail, nous avons développé plusieurs interfaces d'annotation pour faciliter l'annotation pour la segmentation des structures anatomiques notamment pour le réseau

vasculaire et le disque optique pour pallier cette limitation.

Enfin, les deux nouvelles mesures ont été construites avec l'objectif de détecter précocement les signes pathologiques. D'après la connaissance actuelle, elles permettent de repérer les signes pathologiques précoces. Cependant, cette hypothèse n'a pas été validée sur des données cliniques. Nous ne connaissons pas non plus le pouvoir de nos mesures de distinguer les cas pathologiques qui vont évoluer vers des formes plus graves de la maladie. Il va être nécessaire de définir un protocole de validation clinique qui permet de vérifier ces différentes hypothèses.

Ces limitations générales montrent l'ampleur du travail futur à mener en partant des premières contributions de cette thèse. Les recommandations pour répondre à ces limitations générales vont être exposées dans le chapitre suivant.

CHAPITRE 8 CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons produit des outils capables d’analyser la variabilité des structures anatomiques de la rétine et proposer de nouvelles mesures enrichies et qui tiennent compte de la variabilité normale. La revue de littérature dans le Chapitre 2 a souligné les défis et limitations des outils pour analyser la variabilité des structures anatomiques de la rétine et pour construire une modélisation statistique pour des structures à morphologie et topologie variables. La méthodologie, présentée dans le Chapitre 3, a spécifiquement mené à la construction du premier atlas statistique de la région du disque optique dans le Chapitre 4. Cet atlas statistique a permis, dans le Chapitre 5, la formation d’une nouvelle mesure pour la détection du glaucome, non biaisée par la variabilité normale, et l’amélioration de la segmentation de l’excavation papillaire par apprentissage profond. Enfin le Chapitre 6 a présenté de nouveaux outils de segmentation et de représentation du réseau vasculaire, ainsi qu’une nouvelle mesure de rapport entre le diamètre des artères et des veines (voir Figure 8.1).

Dans le chapitre 7, nous avons souligné les contributions originales de ce travail ainsi que leur impact dans le domaine de la construction d’atlas, de l’apprentissage profond et de la construction de mesures cliniques. Nous avons également montré les limitations générales qui vont nous permettre de proposer dans ce chapitre de nouveaux objectifs de recherche pour les travaux futurs.

8.1 Recommandations et Améliorations futures

8.1.1 Annotation des données

Une des plus importantes limitations de notre travail est la rareté des données annotées. Pour pallier cette limitation, nous proposons de développer une plateforme pour l’annotation de base de données de la rétine.

Recommandation #1 : Développer une plateforme pour la constitution d’une base de données de fond d’oeil annotée par des cliniciens Ce système est en phase d’élaboration au sein du laboratoire LIV4D en collaboration avec plusieurs cliniciens. L’objectif est de développer une interface permettant de recueillir les annotations des cliniciens à travers le Canada. Ce système permettra de former une base de données.

Pour éviter les problématiques des bases de données actuelles, les annotations devront conte-

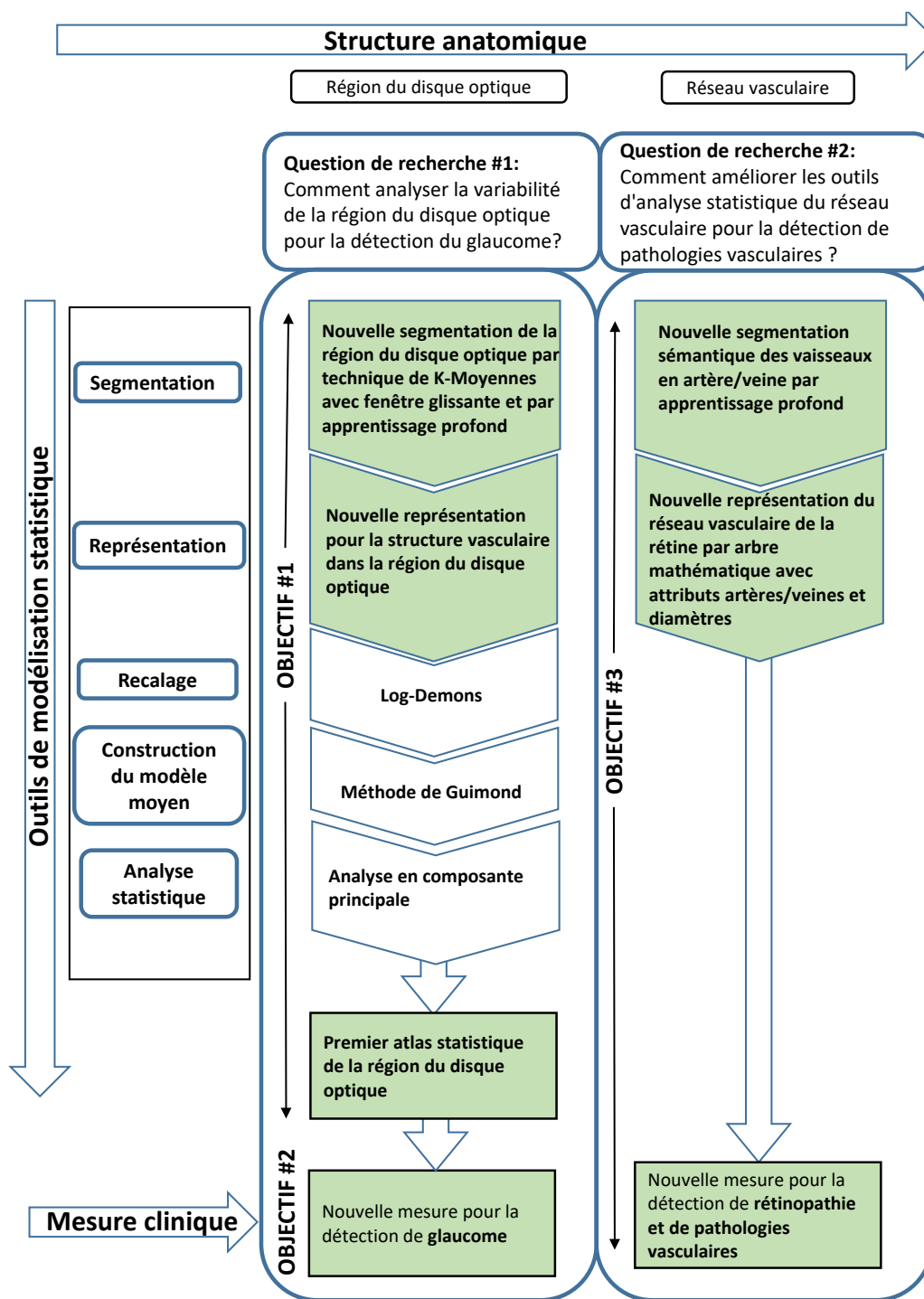


Figure 8.1 Méthodologie, objectifs de recherche et contributions

nir des biomarqueurs comme les segmentations des structures anatomiques de la rétine (le disque, l'excavation papillaire, le réseau vasculaire, la macula) ou encore les segmentations des lésions pathologiques. Tout en respectant les critères éthiques concernant l'anonymat des

patients, le maximum d'attributs extrinsèques comme certains facteurs démographiques (âge, genre) devront être collectés car ces facteurs sont très importants pour la construction d'atlas ou la détection de pathologies. Enfin, cette plateforme permettra de recueillir des annotations multi-experts pour étudier la variabilité inter-experts.

L'examen du fond d'oeil est un examen non-invasif et peu coûteux et donc rien ne s'oppose techniquement à la constitution d'une base de données. Cependant, le temps consacré par les cliniciens pour leurs annotations peut être coûteux. L'interface d'annotation devra donc être la plus ergonomique possible pour que le temps consacré à cette tâche par les cliniciens soit le plus minimal possible.

Cette nouvelle base de données pourra notamment permettre l'amélioration de la segmentation par apprentissage profond, notamment de l'excavation papillaire et du réseau vasculaire, et l'amélioration de la détection de pathologies par l'apprentissage des mesures cliniques pour le glaucome, la rétinopathie diabétique, la DMLA et les pathologies cardiovasculaires. Cela permettra de procéder à des études longitudinales pour étudier la variabilité due au vieillissement normal des structures anatomiques.

8.1.2 Atlas statistique complet pour le réseau vasculaire

Les outils d'analyse statistique du réseau vasculaire se sont concentrés sur les techniques de segmentation et de représentation. Il reste cependant à définir des méthodes de recalage, de construction du modèle moyen et d'analyse statistique pour le réseau vasculaire de la rétine. Le réseau vasculaire est une structure qui varie topologiquement et les approches mathématiques développées pour la région du disque optique de la rétine ne sont pas applicables pour de telles structures.

Recommandation #2 : Compléter les outils statistiques pour la construction d'atlas statistiques du réseau vasculaire Les travaux de Feragen et al. (Feragen et al., 2011b,a, 2013a,b, 2014) en la matière pourront être un bon point de départ. Ce groupe propose de recalculer deux arbres vasculaires par des méthodes d'appariement inexact et propose une distance entre deux arbres permettant de réaliser des moyennes d'arbres.

Le premier défi de ce type de recalage est la variabilité des arbres vasculaires entre deux patients différents. Recaler des représentations d'arbres par appariement inexact d'arbres permet de tolérer les changements dus à la variabilité topologique de l'arbre vasculaire.

Le deuxième défi concerne la problématique de concevoir une distance dans un espace permettant l'utilisation d'outils statistiques comme la moyenne ou l'analyse en composantes

principales. Feragen et al. ont défini une distance entre arbres appelée distance quotient euclidienne (QED) où le coût d'édition de l'arbre est minimisé sur la géodésique directement définissant ainsi l'ordre et la simultanéité des éditions (Feragen et al., 2011a). Chaque coût d'édition est associé à un recalage euclidien point à point de l'ensemble de points discrétisant la forme d'une branche vasculaire (Feragen et al., 2014). Du fait de ce recalage euclidien, la QED ne permet pas d'analyser les déformations de tortuosité ou les déformations de diamètre des vaisseaux. Or, dans le contexte des arbres vasculaires, ces deux déformations peuvent permettre de caractériser la progression de pathologies.

Enfin le dernier défi concerne l'implémentation et la complexité de calcul d'une telle distance d'édition. Le calcul de la QED est effectivement un problème NP-complet (Feragen, 2012). Comme l'arbre vasculaire de la rétine comporte un nombre important de bifurcations et de croisements, exécuter le calcul de la QED sur des arbres vasculaires de rétine est impossible. Cela nécessite donc la conception d'heuristiques capables d'approcher la solution globale. Une heuristique intéressante pourrait être de restreindre le problème en étiquetant les feuilles de l'arbre vasculaire en fonction de la zone vascularisée dans la rétine ce qui nous permettrait d'améliorer la modélisation statistique en partant du travail de Feragen sur l'analyse statistique de l'arbre respiratoire pulmonaire (Feragen et al., 2014).

8.1.3 Analyse statistique des textures

L'atlas statistique est le plus souvent associé à l'analyse statistique et l'étude géométrique de la forme de l'anatomie. Pour un certain nombre de maladies, les modifications géométriques ont lieu dans les couches internes de la rétine et ne sont pas visibles sur l'acquisition. Dans l'image de fond d'œil par exemple, les anomalies des tissus semi-transparents s'expriment sous forme de changements de textures. Certains de ces changements sont normaux, d'autres sont la conséquence de pathologies de la rétine. Cette variabilité des changements de texture demande une analyse statistique pour caractériser les changements de texture au sein d'une population saine.

Recommandation #3 : Proposer des outils statistiques pour l'analyse de textures

Nous recommandons de représenter les textures de la rétine par un ensemble de *patches* de textures. Les techniques d'apprentissage de dictionnaires permettront de construire un modèle statistique des textures de la rétine. Des analyses statistiques pourront être réalisées dans l'espace parcimonieux des *patches* (Peyré, 2009).

8.1.4 Validation clinique des nouvelles mesures

Recommandation #4 : Proposer un protocole pour la validation clinique des deux nouvelles mesures Les deux mesures que nous avons proposées sont prometteuses pour la détection précoce des pathologies de la rétine. Cependant, une validation clinique reste nécessaire afin de s’assurer de la bonne généralisation des améliorations observées dans le cadre contrôlé d’une évaluation clinique. La plateforme, détaillée ci-dessus, va permettre de recueillir une base de données annotées et de travailler avec les cliniciens pour établir un protocole de validation clinique de ces mesures. De plus, cette validation clinique permettra de vérifier les propriétés des nouvelles mesures pour détecter précocement les pathologies oculaires et cardiovasculaires.

8.2 Synthèse des travaux

L’image de fond d’oeil est un des examens qui permet de visualiser les structures anatomiques de la rétine. Ces structures présentent des variabilités importantes de morphologie et de topologie. Cette variabilité limite les mesures cliniques actuelles dans leur construction et leur performance.

Nous avons proposé une méthode pour construire le premier atlas statistique de la région du disque optique. Cet atlas statistique a été validé et nous avons montré que les modes de variabilité permettaient de caractériser les anomalies et de discriminer entre disque optique sain et disque optique pathologique. Les modes de variabilité de l’atlas ont été combinés pour former une nouvelle mesure pour la détection du glaucome. Cette nouvelle mesure a significativement amélioré la mesure clinique actuelle du CDR. L’atlas a également permis d’améliorer la segmentation de l’excavation papillaire par apprentissage profond. Enfin, nous avons proposé une nouvelle mesure de rapport du diamètre des artères sur le diamètre des veines. Elle est obtenue après une segmentation sémantique du réseau vasculaire par apprentissage profond suivie d’une propagation des étiquettes initiales imitant le flux sanguin dans le réseau vasculaire. Enfin, nous montrons que cette nouvelle mesure permet de caractériser les changements de vaisseaux induits par la rétinopathie diabétique.

Les travaux futurs porteront sur : 1) l’augmentation du nombre de données pour améliorer les mesures de détection de pathologies de la rétine et améliorer les techniques de segmentation par apprentissage, 2) les outils statistiques de structures topologiquement variables pour construire un atlas statistique du réseau vasculaire de la rétine, 3) la validation clinique des mesures proposées (voir Figure 8.2).

Les méthodes développées dans ce travail vont permettre le dépistage et le diagnostic précoce

du glaucome et des changements anormaux du réseau vasculaire de façon automatique, ce qui est essentiel pour réduire l'impact et le nombre de patients affectés par les complications de pathologies qui imposent un lourd fardeau économique pour le système de santé et pour notre société.

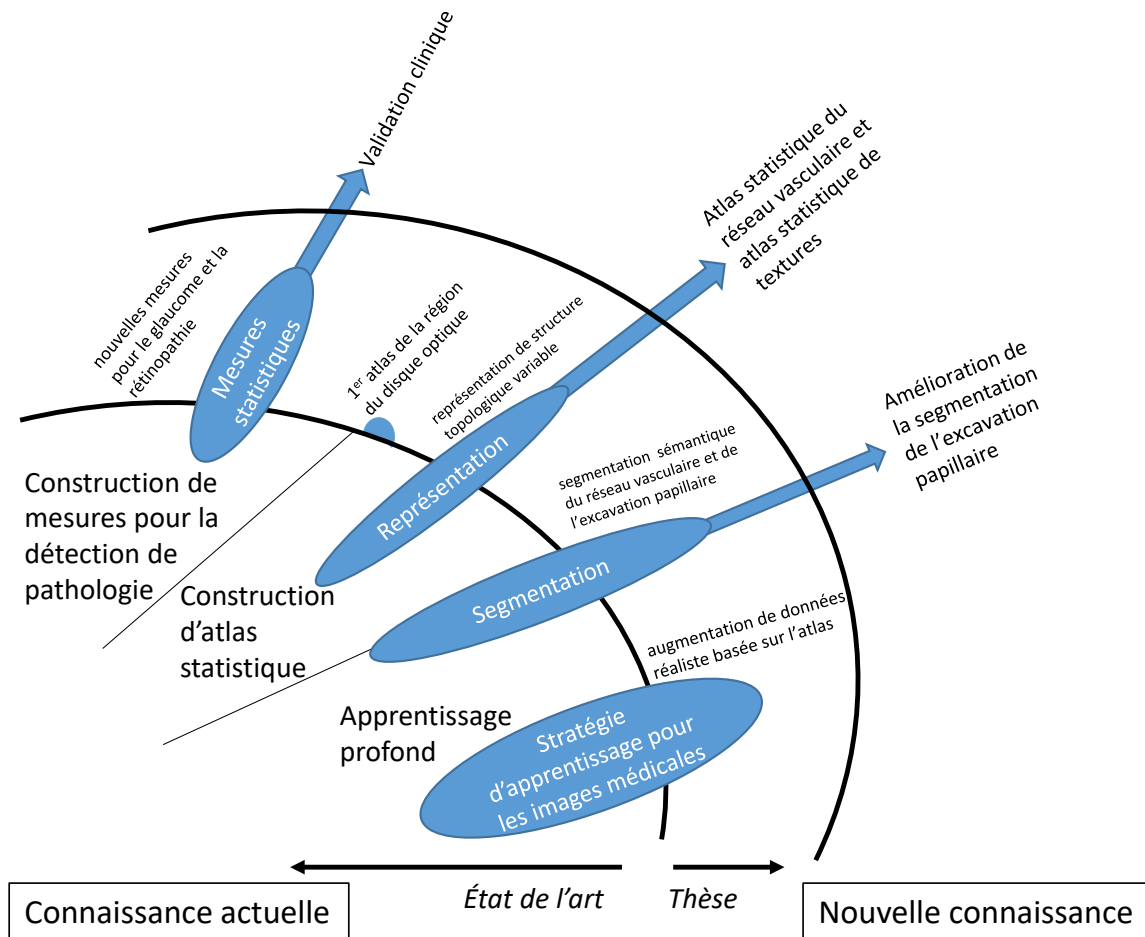


Figure 8.2 Contribution de la thèse et travaux futurs

RÉFÉRENCES

- M. D. Abramoff, W. L. Alward, E. C. Greenlee, L. Shuba, C. Y. Kim, J. H. Fingert, et Y. H. Kwon, “Automated segmentation of the optic disc from stereo color photographs using physiologically plausible features”, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 48, no. 4, pp. 1665–73, 2007. DOI : 10.1167/iovs.06-1081 (Cité sur les pages 58 and 83.)
- M. D. Abramoff, M. K. Garvin, et M. Sonka, “Retinal imaging and image analysis”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 3, pp. 169–208, 2010, 1558-254x. (Cité sur les pages 57, 82, and 107.)
- U. R. Acharya, E. Y. K. Ng, L. W. J. Eugene, K. P. Noronha, L. C. Min, K. P. Nayak, et S. V. Bhandary, “Decision support system for the glaucoma using gabor transformation”, *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 15, pp. 18–26, 2015. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2014.09.004> (Cité sur la page 83.)
- G. Agam, S. G. Armato, et C. Wu, “Vessel tree reconstruction in thoracic ct scans with application to nodule detection”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 24, no. 4, pp. 486–99, 2005. (Cité sur la page 33.)
- B. Al-Diri, A. Hunter, et D. Steel, “An active contour model for segmenting and measuring retinal vessels”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 9, pp. 1488–1497, Sept 2009. DOI : 10.1109/TMI.2009.2017941 (Cité sur la page 34.)
- B. Al-Diri, A. Hunter, D. Steel, M. Habib, T. Hudaib, et S. Berry, “Review - a reference data set for retinal vessel profiles”, dans *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE*, 2008, Conference Proceedings, pp. 2262–2265. DOI : 10.1109/IEMBS.2008.4649647 (Not cited.)
- S. Ali, D. Sidibé, K. M. Adal, L. Giancardo, E. Chaum, T. P. Karnowski, et F. Mériaudeau, “Statistical atlas based exudate segmentation”, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 37, no. 5–6, pp. 358–368, 2013. (Cité sur les pages xxi, 45, 46, and 59.)
- A. Aquino, M. E. Gegundez-Arias, et D. Marin, “Detecting the optic disc boundary in digital fundus images using morphological, edge detection, and feature extraction techniques”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 29, no. 11, pp. 1860–1869, 2010. DOI : 10.1109/TMI.2010.2053042 (Cité sur les pages xix, xx, 27, 28, 29, 30, and 32.)
- V. Arsigny, O. Commowick, X. Pennec, et N. Ayache, *A Log-Euclidean Framework for*

Statistics on Diffeomorphisms, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2006, vol. 4190, book section 113, pp. 924–931. DOI : 10.1007/11866565-113 (Cité sur les pages xix, 17, 19, 60, and 67.)

J. Ashburner, “A fast diffeomorphic image registration algorithm”, *Neuroimage*, vol. 38, no. 1, pp. 95–113, 2007. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007 (Cité sur la page 14.)

B. B. Avants, P. T. Schoenemann, et J. C. Gee, “Lagrangian frame diffeomorphic image registration : Morphometric comparison of human and chimpanzee cortex”, *Med Image Anal*, vol. 10, no. 3, pp. 397–412, 2006. DOI : 10.1016/j.media.2005.03.005 (Cité sur les pages xix and 18.)

B. Avants et J. C. Gee, “Geodesic estimation for large deformation anatomical shape averaging and interpolation”, *NeuroImage*, vol. 23, Supplement 1, no. 0, pp. S139–S150, 2004. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2004.07.010 (Cité sur les pages xviii, xix, 15, 16, and 17.)

M. Balasubramanian, S. Zabic, C. Bowd, H. W. Thompson, P. Wolenski, S. S. Iyengar, B. B. Karki, et L. M. Zangwill, “A framework for detecting glaucomatous progression in the optic nerve head of an eye using proper orthogonal decomposition”, *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 13, no. 5, pp. 781–793, Sept 2009. DOI : 10.1109/TITB.2009.2020158 (Cité sur la page 59.)

M. F. Beg, M. Miller, A. Trouvé, et L. Younes, “Computing large deformation metric mappings via geodesic flows of diffeomorphisms”, *International Journal of Computer Vision*, vol. 61, no. 2, pp. 139–157, 2005. DOI : 10.1023/B:VISI.0000043755.93987.aa (Cité sur la page 14.)

R. Bock, J. Meier, L. G. Nyul, J. Hornegger, et G. Michelson, “Glaucoma risk index : automated glaucoma detection from color fundus images”, *Medical Image Analysis*, vol. 14, no. 3, pp. 471–481, 2010. DOI : 10.1016/j.media.2009.12.006 (Cité sur la page 83.)

J. Boisvert, F. Cheriet, X. Pennec, H. Labelle, et N. Ayache, “Geometric variability of the scoliotic spine using statistics on articulated shape models”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 557–68, 2008. DOI : 10.1109/tmi.2007.911474 (Cité sur la page 6.)

F. L. Bookstein, “Thin-plate splines and the atlas problem for biomedical images”, pp. 326–342, 1991. (Cité sur la page 12.)

L. Breiman et L. Breiman, “Bagging predictors”, dans *Machine Learning*, 1996, pp. 123–140. (Cité sur la page 91.)

A. Budai, R. Bock, A. Maier, J. Hornegger, et G. Michelson, “Robust vessel segmentation in fundus images”, *International Journal of Biomedical Imaging*, 2013. DOI : 10.1155/2013/154860 (Cité sur les pages 107, 108, and 124.)

H. Bunke et S. Günter, “Weighted mean of a pair of graphs”, *Computing*, vol. 67, no. 3, pp. 209–224, 2001. DOI : 10.1007/s006070170006 (Cité sur les pages xix, 22, and 23.)

I. Bussel, G. Wollstein, et J. S. Schuman, “Oct for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression”, *Br J Ophthalmol*, vol. 98 Suppl 2, pp. ii15–9, 2014, 1468–2079. DOI : 10.1136/bjophthalmol-2013-304326 (Cité sur la page 58.)

P. Cachier et N. Ayache, “Regularization in image non-rigid registration : I. trade-off between smoothness and intensity similarity”, 2001. (Cité sur la page 14.)

K. V. Chalam, *Fundamentals and principles of ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology, 2011. (Cité sur les pages 39, 57, 71, and 83.)

N. Chapman, N. Witt, X. Gao, A. Bharath, A. Stanton, S. Thom, et A. Hughes, “Computer algorithms for the automated measurement of retinal arteriolar diameters”, *The British Journal of Ophthalmology*, vol. 85, no. 1, pp. 74–79, 2001. DOI : 10.1136/bjo.85.1.74 (Cité sur la page 33.)

S. Chaudhuri, S. Chatterjee, N. Katz, M. Nelson, et M. Goldbaum, “Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 8, no. 3, pp. 263–269, Sep 1989. DOI : 10.1109/42.34715 (Cité sur les pages 33, 107, and 108.)

X. Chen, Y. Xu, S. Yan, D. W. K. Wong, T. Y. Wong, et J. Liu, “Automatic feature learning for glaucoma detection based on deep learning”, dans *MICCAI*. Springer, 2015, pp. 669–677. DOI : 10.1007/978-3-319-24574-4_80 (Cité sur les pages 83, 99, 109, and 135.)

J. Cheng, J. Liu, Y. Xu, F. Yin, D. W. Wong, N. M. Tan, D. Tao, C. Y. Cheng, T. Aung, et T. Y. Wong, “Superpixel classification based optic disc and optic cup segmentation for glaucoma screening”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 32, no. 6, pp. 1019–32, 2013, 1558–254x. DOI : 10.1109/tmi.2013.2247770 (Cité sur les pages xx, 31, 32, 58, 83, 84, 92, 96, and 99.)

J. Cheng, F. Yin, D. W. Wong, D. Tao, et J. Liu, “Sparse dissimilarity-constrained coding for glaucoma screening”, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 62, no. 5, pp. 1395–403, 2015, 1558–2531. DOI : 10.1109/tbme.2015.2389234 (Cité sur les pages 38, 58, and 83.)

C. Y. Cheung, Y. Zheng, W. Hsu, M. L. Lee, Q. P. Lau, P. Mitchell, J. J. Wang, R. Klein, et T. Y. Wong, “Retinal vascular tortuosity, blood pressure, and cardiovascular risk factors”, *Ophthalmology*, vol. 118, no. 5, pp. 812 – 818, 2011. DOI : doi.org/10.1016/j.optha.2010.08.045 (Cité sur les pages 40 and 44.)

D. Chillet, J. Jomier, D. Cool, et S. Aylward, *Vascular Atlas Formation Using a Vessel-to-Image Affine Registration Method*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2003, vol. 2878, book section 42, pp. 335–342. DOI : [10.1007/978-3-540-39899-8-42](https://doi.org/10.1007/978-3-540-39899-8-42) (Cité sur la page 19.)

K. S. Chin, E. Trucco, L. Tan, et P. J. Wilson, “Automatic fovea location in retinal images using anatomical priors and vessel density”, *Pattern Recognition Letters*, vol. 34, no. 10, pp. 1152–1158, 2013. DOI : [10.1016/j.patrec.2013.03.016](https://doi.org/10.1016/j.patrec.2013.03.016) (Not cited.)

G. E. Christensen, R. D. Rabbitt, et M. I. Miller, “Deformable templates using large deformation kinematics”, *Image Processing, IEEE Transactions on*, vol. 5, no. 10, pp. 1435–1447, 1996. DOI : [10.1109/83.536892](https://doi.org/10.1109/83.536892) (Cité sur la page 12.)

O. Chutatape, Z. Liu, et S. M. Krishnan, “Retinal blood vessel detection and tracking by matched gaussian and kalman filters”, dans *Engineering in Medicine and Biology Society, 1998. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE*, vol. 6, 1998, Conference Proceedings, pp. 3144–3149 vol.6. DOI : [10.1109/IEMBS.1998.746160](https://doi.org/10.1109/IEMBS.1998.746160) (Cité sur les pages 36 and 37.)

D. Cool, D. Chillet, J. Kim, J.-P. Guyon, M. Foskey, et S. Aylward, “Tissue-based affine registration of brain images to form a vascular density atlas”, dans *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2003*, R. E. Ellis et T. M. Peters, éd. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2003, pp. 9–15. (Cité sur la page 21.)

B. Dashtbozorg, A. M. Mendonça, et A. Campilho, “An automatic graph-based approach for artery/vein classification in retinal images”, *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 23, no. 3, pp. 1073–1083, 2014. DOI : [10.1109/TIP.2013.2263809](https://doi.org/10.1109/TIP.2013.2263809) (Cité sur les pages xix, 21, 22, 36, 37, 108, 109, 118, and 129.)

B. Dashtbozorg, A. M. Mendonca, et A. Campilho, “Optic disc segmentation using the sliding band filter”, *Comput Biol Med*, vol. 56, pp. 1–12, 2015, 1879-0534 Dashtbozorg, Behdad Mendonca, Ana Maria Campilho, Aurelio Journal Article United States Comput Biol Med. 2015 Jan;56 :1-12. doi : [10.1016/j.compbiomed.2014.10.009](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.10.009). Epub 2014 Oct 30. DOI : [10.1016/j.compbiomed.2014.10.009](https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.10.009) (Cité sur la page 84.)

J. De, L. Cheng, X. Zhang, F. Lin, H. Li, K. H. Ong, W. Yu, Y. Yu, et S. Ahmed, “A graph-theoretical approach for tracing filamentary structures in neuronal and retinal images”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 1, pp. 257–272, Jan 2016. DOI : 10.1109/TMI.2015.2465962 (Cité sur les pages 36 and 108.)

E. Decencière, X. Zhang, G. Cazuguel, B. Lay, B. Cochener, C. Trone, P. Gain, R. Ordonez, P. Massin, A. Erginay, B. Charton, et J.-C. Klein, “Feedback on a publicly distributed database : the messidor database”, *Image Analysis & Stereology*, vol. 33, no. 3, pp. 231–234, Ao t 2014. DOI : 10.5566/ias.1155 (Cité sur les pages 63 and 69.)

E. R. DeLong, D. M. DeLong, et D. L. Clarke-Pearson, “Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves : a nonparametric approach”, *Biometrics*, vol. 44, no. 3, pp. 837–45, 1988. (Cité sur la page 119.)

—, “Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves : a nonparametric approach”, *Biometrics*, vol. 44, no. 3, pp. 837–45, 1988. (Cité sur la page 94.)

Z. M. Dong, G. Wollstein, et J. S. Schuman, “Clinical utility of optical coherence tomography in glaucoma”, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 57, no. 9, p. OCT556, 2016. DOI : 10.1167/iovs.16-19933 (Cité sur la page 38.)

S. Durrleman, X. Pennec, A. Trouvé, J. Braga, G. Gerig, et N. Ayache, “Toward a comprehensive framework for the spatiotemporal statistical analysis of longitudinal shape data”, *International Journal of Computer Vision*, vol. 103, no. 1, pp. 22–59, 2013. DOI : 10.1007/s11263-012-0592-x (Cité sur la page 7.)

K. Eppenhof, E. Bekkers, T. Berendschot, J. Pluim, et B. Ter Haar Romeny, “Retinal artery/vein classification via graph cut optimization”, dans *Proceedings of the OMIA Workshop*, 2015, pp. 121–128. DOI : 10.1109/rbme.2010.2084567 (Cité sur les pages 21, 36, and 108.)

R. Estrada, M. J. Allingham, P. S. Mettu, S. W. Cousins, C. Tomasi, et S. Farsiu, “Retinal artery-vein classification via topology estimation”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 34, no. 12, pp. 2518–2534, Dec 2015. DOI : 10.1109/TMI.2015.2443117 (Cité sur les pages 37, 109, and 129.)

K. G. Falavarjani, J. Khadamy, F. Amirkourjani, H. Safi, et M. Modarres, “Macular thickness measurement in clinically significant macular edema before and after

meal”, *Journal of Current Ophthalmology*, vol. 27, no. 3, pp. 125 – 128, 2015. DOI : 10.1016/j.joco.2015.11.005 (Cité sur la page 38.)

A. Feragen, S. Hauberg, M. Nielsen, et F. Lauze, “Means in spaces of tree-like shapes”, dans *Computer Vision (ICCV), 2011 IEEE International Conference on*, 2011, Conference Proceedings, pp. 736–746. DOI : 10.1109/ICCV.2011.6126311 (Cité sur les pages xix, 24, 25, 26, 144, and 145.)

A. Feragen, P. Lo, M. de Bruijne, M. Nielsen, et F. Lauze, “Toward a theory of statistical tree-shape analysis”, *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, vol. 35, no. 8, pp. 2008–21, 2013. DOI : 10.1109/TPAMI.2012.265 (Cité sur les pages 19, 24, and 144.)

A. Feragen, J. Petersen, M. Owen, P. Lo, L. H. Thomsen, M. M. Wille, A. Dirksen, et M. de Bruijne, “Geodesic atlas-based labeling of anatomical trees : Application and evaluation on airways extracted from ct”, *IEEE Trans Med Imaging*, 2014. DOI : 10.1109/tmi.2014.2380991 (Cité sur les pages xix, 20, 25, 144, and 145.)

A. Feragen, *Complexity of Computing Distances between Geometric Trees*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2012, vol. 7626, book section 10, pp. 89–97. DOI : 10.1007/978-3-642-34166-3_10 (Cité sur les pages 25 and 145.)

A. Feragen, F. Lauze, P. Lo, M. de Bruijne, et M. Nielsen, *Geometries on Spaces of Treelike Shapes*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2011, vol. 6493, book section 13, pp. 160–173. DOI : 10.1007/978-3-642-19309-5_13 (Cité sur la page 144.)

A. Feragen, M. Owen, J. Petersen, M. W. Wille, L. Thomsen, A. Dirksen, et M. de Bruijne, *Tree-Space Statistics and Approximations for Large-Scale Analysis of Anatomical Trees*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2013, vol. 7917, book section 7, pp. 74–85. DOI : 10.1007/978-3-642-38868-2_7 (Cité sur la page 144.)

M. Ferrer, E. Valveny, F. Serratosa, K. Riesen, et H. Bunke, “Generalized median graph computation by means of graph embedding in vector spaces”, *Pattern Recognition*, vol. 43, no. 4, pp. 1642–1655, 2010. DOI : 10.1016/j.patcog.2009.10.013 (Cité sur les pages xix, 22, and 23.)

P. T. Fletcher, C. Lu, S. M. Pizer, et S. Joshi, “Principal geodesic analysis for the study of nonlinear statistics of shape”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 23, no. 8, pp. 995–1005, 2004. DOI : 10.1109/TMI.2004.831793 (Cité sur la page 17.)

A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, et M. A. Viergever, *Multiscale vessel enhancement filtering*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1998, pp. 130–137. DOI : 10.1007/BFb0056195 (Cité sur les pages xx, 33, 34, 35, 107, and 108.)

M. M. Fraz, P. Remagnino, A. Hoppe, B. Uyyanonvara, A. R. Rudnicka, C. G. Owen, et S. A. Barman, “An ensemble classification-based approach applied to retinal blood vessel segmentation”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 9, pp. 2538–2548, Sept 2012. DOI : 10.1109/TBME.2012.2205687 (Cité sur les pages 108 and 124.)

M. Fraz, P. Remagnino, A. Hoppe, B. Uyyanonvara, A. Rudnicka, C. Owen, et S. Barman, “Blood vessel segmentation methodologies in retinal images – a survey”, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 108, no. 1, pp. 407 – 433, 2012. DOI : 10.1016/j.cmpb.2012.03.009 (Cité sur les pages 33 and 107.)

D. S. Friedman, R. C. Wolfs, B. J. O’Colmain, B. E. Klein, H. R. Taylor, S. West, M. C. Leske, P. Mitchell, N. Congdon, et J. Kempen, “Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the united states”, *Arch Ophthalmol*, vol. 122, no. 4, pp. 532–8, 2004. DOI : 10.1001/archophth.122.4.532 (Cité sur la page 138.)

H. Fu, Y. Xu, S. Lin, D. W. Kee Wong, et J. Liu, *DeepVessel : Retinal Vessel Segmentation via Deep Learning and Conditional Random Field, MICCAI 2016*, 2016, pp. 132–139. (Cité sur les pages 36, 109, 124, and 126.)

J. A. d. l. Fuente-Arriaga, E. M. Felipe-Riveron, et E. Garduno-Calderon, “Application of vascular bundle displacement in the optic disc for glaucoma detection using fundus images”, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 47, pp. 27–35, 2014. DOI : 10.1016/j.compbiomed.2014.01.005 (Cité sur la page 58.)

A. Giachetti, L. Ballerini, et E. Trucco, “Accurate and reliable segmentation of the optic disc in digital fundus images”, *Journal of Medical Imaging*, vol. 1, no. 2, pp. 024001–024001, 2014. DOI : 10.1117/1.JMI.1.2.024001 (Not cited.)

F. Girard et F. Cheriet, “Artery/vein classification in fundus images using cnn and likelihood score propagation”, dans *2017 IEEE Global Conference on Signal and Information Processing (GlobalSIP)*, Nov 2017, pp. 720–724. DOI : 10.1109/GlobalSIP.2017.8309054 (Cité sur les pages 53, 109, and 128.)

F. Girard, C. Kavalec, H. Ben Tahar, et F. Cheriet, “Uncertainty assessment of vessels width measurement from intensity profile model fitting in fundus images”, dans *Proceedings of the*

OMIA Workshop, 2014, pp. 41–48. DOI : 10.17077/omia.1007 (Cité sur les pages 53, 108, and 130.)

F. Girard, C. Kavalec, S. Grenier, H. Ben Tahar, et F. Cheriet, “Simultaneous macula detection and optic disc boundary segmentation in retinal fundus images”, dans *Proc. SPIE, Medical Imaging*, vol. 9784, 2016, pp. 97 841F–97 841F–9. DOI : 10.1117/12.2216397 (Cité sur les pages xxi, 51, 61, 63, 64, 84, 86, and 130.)

F. Girard, F. Cheriet, M. B. Mekki, S. Yahiaoui, et H. Chakor, “Novel atlas-based score for early glaucoma detection and stratification”, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 58, no. 8, pp. 3979–3979, 2017. (Cité sur la page 52.)

F. Girard, C. Kavalec, et F. Cheriet, “Joint segmentation and classification of retinal arteries/veins from fundus images”, *submitted to Artificial Intelligence in Medicine*, 2018. (Cité sur la page 53.)

——, “Statistical atlas-based descriptor for an early detection of optic disc abnormalities”, *Journal of Medical Imaging*, vol. 5, pp. 5 – 5 – 14, 2018. DOI : 10.1117/1.JMI.5.1.014006 (Cité sur les pages 50, 51, 84, 86, and 92.)

F. Girard, C. Kavalec, M. B. Mekki, et F. Cheriet, “Novel atlas-based score for glaucoma detection”, *submitted to IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2018. (Cité sur la page 52.)

J. Glaunes, A. Trouve, et L. Younes, “Diffeomorphic matching of distributions : a new approach for unlabelled point-sets and sub-manifolds matching”, dans *Computer Vision and Pattern Recognition, 2004. CVPR 2004. Proceedings of the 2004 IEEE Computer Society Conference on*, vol. 2, Conference Proceedings, pp. II–712–II–718 Vol.2. DOI : 10.1109/CVPR.2004.1315234 (Cité sur les pages xviii, 9, and 11.)

X. Glorot et Y. Bengio, “Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks”, dans *AISTATS*, 2010, pp. 249–256. (Cité sur la page 112.)

H. Greenspan, B. van Ginneken, et R. M. Summers, “Guest editorial deep learning in medical imaging : Overview and future promise of an exciting new technique”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 1153–1159, May 2016. DOI : 10.1109/TMI.2016.2553401 (Cité sur la page 138.)

A. Guimond, J. Meunier, et J.-P. Thirion, “Average brain models : A convergence study”, *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 77, no. 2, pp. 192–210, 2000. DOI :

10.1006/cviu.1999.0815 (Cité sur les pages xix, 16, 18, 60, and 67.)

M. S. Haleem, L. Han, B. Li, A. Nisbet, J. van Hemert, et M. Verhoek, “Automatic extraction of the optic disc boundary for detecting retinal diseases”, dans *14th IASTED International Conference on Computer Graphics and Imaging (CGIM)*, L. Linsen et M. Kampel, édés. ACTA Press, 2013, Conference Proceedings. DOI : 10.2316/P.2013.797-015 (Cité sur les pages 83 and 84.)

M. D. Hancox O.D, “Optic disc size, an important consideration in the glaucoma evaluation”, *Clinical Eye and Vision Care*, vol. 11, no. 2, pp. 59–62, 1999. DOI : 10.1016/S0953-4431(99)00012-0 (Cité sur les pages 58 and 84.)

N. J. Higham, “The scaling and squaring method for the matrix exponential revisited”, *SIAM Rev.*, vol. 51, no. 4, pp. 747–764, 2009. DOI : 10.1137/090768539 (Cité sur les pages 14, 67, and 88.)

P. Hooper, “Cos evidence/based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy”, *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 47, no. SUPP 1., 2012. (Cité sur la page 2.)

A. Hoover et M. Goldbaum, “Locating the optic nerve in a retinal image using the fuzzy convergence of the blood vessels”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 22, no. 8, pp. 951–8, 2003. DOI : 10.1109/tmi.2003.815900 (Cité sur la page 29.)

Q. Hu, M. D. Abramoff, et M. K. Garvin, “Automated separation of binary overlapping trees in low-contrast color retinal images”, dans *MICCAI*. Springer, 2013, pp. 436–443. (Cité sur la page 118.)

L. D. Hubbard, R. J. Brothers, W. N. King, L. X. Clegg, R. Klein, L. S. Cooper, A. R. Sharrett, M. D. Davis, et J. Cai, “Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study”, *Ophthalmology*, vol. 106, no. 12, pp. 2269–80, 1999. (Cité sur la page 42.)

L. Huiqi et O. Chutatape, “Automated feature extraction in color retinal images by a model based approach”, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 51, no. 2, pp. 246–254, 2004. DOI : 10.1109/TBME.2003.820400 (Cité sur la page 29.)

A. Hunter, J. Lowell, R. Ryder, A. Basu, et D. Steel, “Tram-line filtering for retinal vessel segmentation”, 2005. (Cité sur la page 34.)

M. K. Ikram, F. J. de Jong, J. R. Vingerling, J. C. M. Witteman, A. Hofman, M. M. B. Breteler, et P. T. V. M. de Jong, “Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? the rotterdam study”, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 45, no. 7, p. 2129, 2004. DOI : 10.1167/iovs.03-1390 (Cité sur les pages 42, 43, 46, and 107.)

H. Johnson et G. Christensen, *Landmark and Intensity-Based, Consistent Thin-Plate Spline Image Registration*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2001, vol. 2082, book section 33, pp. 329–343. DOI : 10.1007/3-540-45729-1_33 (Cité sur la page 12.)

J. B. Jonas, M. C. Fernandez, et G. H. Naumann, “Glaucomatous parapapillary atrophy : Occurrence and correlations”, *Archives of Ophthalmology*, vol. 110, no. 2, pp. 214–222, 1992. DOI : 10.1001/archoph.1992.01080140070030 (Cité sur la page 59.)

G. D. Joshi, J. Sivaswamy, et S. R. Krishnadas, “Optic disk and cup segmentation from monocular color retinal images for glaucoma assessment”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, no. 6, pp. 1192–1205, June 2011. DOI : 10.1109/TMI.2011.2106509 (Cité sur les pages 31, 83, 84, 92, 96, and 99.)

S. Joshi, B. Davis, M. Jomier, et G. Gerig, “Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy”, *Neuroimage*, vol. 23 Suppl 1, pp. S151–60, 2004. DOI : 10.1016/j.neuroimage.2004.07.068 (Cité sur les pages xviii, 7, 8, 10, and 16.)

V. Joshi, J. M. Reinhardt, et M. D. Abramoff, “Automated measurement of retinal blood vessel tortuosity”, dans *SPIE Medical Imaging*. International Society for Optics and Photonics, 2010, Conference Proceedings, pp. 76 243A–76 243A–9. (Cité sur la page 36.)

M. Kass, A. Witkin, et D. Terzopoulos, “Snakes : Active contour models”, *International Journal of Computer Vision*, vol. 1, no. 4, pp. 321–331, 1988. DOI : 10.1007/BF00133570 (Cité sur la page 30.)

S. S. Kasumovic, S. Pavljasevic, E. Cabric, M. Mavija, S. Dacic-Lepara, et M. Jankov, “Correlation between retinal nerve fiber layer and disc parameters in glaucoma suspected eyes”, *Medical Archives*, vol. 68, no. 2, 2014. DOI : 10.5455/medarh.2014.68.113-116 (Cité sur la page 38.)

D. P. Kingma et J. Ba, “Adam : A method for stochastic optimization”, *CoRR*, vol. abs/1412.6980, 2014. (Cité sur la page 112.)

R. Klein, B. Klein, et S. Moss, “The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy : Xix : the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy”, *Archives of Ophthalmology*, vol. 122, no. 1, pp. 76–83, 2004. DOI : 10.1001/archophth.122.1.76 (Cité sur les pages 46, 107, 130, and 131.)

M. D. Knudtson, K. E. Lee, L. D. Hubbard, T. Y. Wong, R. Klein, et B. E. Klein, “Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters”, *Curr Eye Res*, vol. 27, pp. 1143–9, Sept 2003. (Cité sur les pages 107, 110, 129, and 130.)

P. Kolar, “Risk factors for central and branch retinal vein occlusion : A meta-analysis of published clinical data”, *Journal of Ophthalmology*, vol. 2014(2014), p. 724780, 2014. DOI : 10.1155/2014/724780 (Cité sur la page 40.)

A. Krizhevsky, I. Sutskever, et G. E. Hinton, “Imagenet classification with deep convolutional neural networks”, dans *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2012, pp. 1097–1105. (Cité sur les pages 33 and 109.)

Y. Lachkar et r. Sellem, *La papille glaucomateuse en pratique*. Laboratoire Chauvin et Lomb, 2004. (Cité sur les pages xx, 41, and 45.)

N. Lascano, G. Gallardo, R. Deriche, D. Mazauric, et D. Wassermann, “Extracting the Groupwise Core Structural Connectivity Network : Bridging Statistical and Graph-Theoretical Approaches”, *ArXiv e-prints*, Jan. 2017. (Cité sur les pages 23 and 25.)

I. Lazar et A. Hajdu, “Retinal microaneurysm detection through local rotating cross-section profile analysis”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 32, no. 2, pp. 400–407, Feb 2013. DOI : 10.1109/TMI.2012.2228665 (Cité sur les pages 34 and 108.)

Y. Lecun, L. Bottou, Y. Bengio, et P. Haffner, “Gradient-based learning applied to document recognition”, *Proceedings of the IEEE*, vol. 86, no. 11, pp. 2278–2324, Nov 1998. DOI : 10.1109/5.726791 (Cité sur les pages 33 and 109.)

S. Lee, M. D. Abramoff, et J. M. Reinhardt, “Retinal atlas statistics from color fundus images”, vol. 7623, 2010, Conference Proceedings, pp. 762310–762310–9. (Cité sur les pages 45, 59, and 70.)

H. Li et O. Chutatape, “Boundary detection of optic disk by a modified asm method”, *Pattern Recognition*, vol. 36, no. 9, pp. 2093–2104, 2003. DOI : 10.1016/S0031-3203(03)00052-9 (Cité sur les pages xviii, 9, and 10.)

J. Li, X. Yang, et J. Yu, “Compact support thin plate spline algorithm”, *Journal of Electronics (China)*, vol. 24, no. 4, pp. 515–522, 2007. DOI : 10.1007/s11767-005-0236-1 (Cité sur la page 12.)

W. Li, A. Bhalerao, et R. Wilson, “Analysis of retinal vasculature using a multiresolution hermite model”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 26, no. 2, pp. 137–152, 2007. DOI : 10.1109/TMI.2006.889732 (Cité sur les pages 33, 37, and 108.)

Z. Liang, M. S. Rzeszutarski, L. J. Singerman, et J. M. Chokreff, “The detection and quantification of retinopathy using digital angiograms”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 13, no. 4, pp. 619–626, 1994. DOI : 10.1109/42.363106 (Cité sur la page 37.)

P. Liskowski et K. Krawiec, “Segmenting retinal blood vessels with deep neural networks”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 11, pp. 2369–2380, Nov 2016. DOI : 10.1109/TMI.2016.2546227 (Cité sur les pages 36, 109, and 124.)

J. Liu, D. W. K. Wong, J. H. Lim, H. Li, N. M. Tan, Z. Zhang, T. Y. Wong, et R. Lavanya, *ARGALI : An Automatic Cup-to-Disc Ratio Measurement System for Glaucoma Analysis Using Level-set Image Processing*, série IFMBE Proceedings. Springer Berlin Heidelberg, 2009, vol. 23, book section 137, pp. 559–562. DOI : 10.1007/978-3-540-92841-6_137 (Cité sur les pages 31, 58, 83, and 84.)

H. Lombaert, J. M. Peyrat, P. Croisille, S. Rapacchi, L. Fanton, F. Cheriet, P. Clarysse, I. Magnin, H. Delingette, et N. Ayache, “Human atlas of the cardiac fiber architecture : study on a healthy population”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 31, no. 7, pp. 1436–47, 2012. DOI : 10.1109/tmi.2012.2192743 (Cité sur les pages xviii, 6, 7, 9, 10, 19, and 60.)

H. Lombaert, L. Grady, J. R. Polimeni, et F. Cheriet, “Focusr : Feature oriented correspondence using spectral regularization—a method for precise surface matching”, *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 35, no. 9, p. 10.1109/TPAMI.2012.276, 2013. DOI : 10.1109/TPAMI.2012.276 (Cité sur les pages xviii, 9, and 11.)

H. Lombaert, L. Grady, X. Pennec, N. Ayache, et F. Cheriet, “Spectral log-demons : Diffeomorphic image registration with very large deformations”, *International Journal of Computer Vision*, vol. 107, no. 3, pp. 254–271, 2014. DOI : 10.1007/s11263-013-0681-5 (Cité sur les pages 8 and 15.)

J. Lowell, A. Hunter, D. Steel, A. Basu, R. Ryder, E. Fletcher, et L. Kennedy, “Optic nerve head segmentation”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 256–64, 2004. DOI :

10.1109/tmi.2003.823261 (Cité sur la page 84.)

J. Lowell, A. Hunter, D. Steel, A. Basu, R. Ryder, et R. L. Kennedy, “Measurement of retinal vessel widths from fundus images based on 2-d modeling”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 23, no. 10, pp. 1196–204, 2004, lowell, James Hunter, Andrew Steel, David Basu, Ansu Ryder, Robert Kennedy, R Lee Comparative Study Evaluation Studies Journal Article Research Support, Non-U.S. Gov’t Validation Studies United States IEEE Trans Med Imaging. 2004 Oct ;23(10) :1196-204. DOI : 10.1109/tmi.2004.830524 (Cité sur les pages 21 and 37.)

C. A. Lupascu et D. Tegolo, “Automatic unsupervised segmentation of retinal vessels using self-organizing maps and k-means clustering”, pp. 263–274, 2011. DOI : 10.1007/978-3-642-21946-7_21 (Cité sur les pages xx, 36, 37, and 108.)

D. Marin, A. Aquino, M. E. Gegundez-Arias, et J. M. Bravo, “A new supervised method for blood vessel segmentation in retinal images by using gray-level and moment invariants-based features”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 30, no. 1, pp. 146–158, Jan 2011. DOI : 10.1109/TMI.2010.2064333 (Cité sur les pages 108 and 124.)

M. E. Martinez-Perez, A. D. Hughes, S. A. Thom, A. A. Bharath, et K. H. Parker, “Segmentation of blood vessels from red-free and fluorescein retinal images”, *Medical Image Analysis*, vol. 11, no. 1, pp. 47 – 61, 2007. DOI : 10.1016/j.media.2006.11.004 (Cité sur les pages 21, 34, 107, 108, and 124.)

P. Medrano-Gracia, J. Ormiston, M. Webster, S. Beier, C. Ellis, C. Wang, A. Young, et B. Cowan, *Construction of a Coronary Artery Atlas from CT Angiography*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer International Publishing, 2014, vol. 8674, book section 64, pp. 513–520. DOI : 10.1007/978-3-319-10470-6_64 (Cité sur les pages xix, 19, 20, and 25.)

F. Mendels, C. Heneghan, et J. Thiran, “Identification of the optic disk boundary in retinal images using active contours”, pp. 103–115, 1999. En ligne : <http://infoscience.epfl.ch/record/86621> (Cité sur la page 31.)

A. M. Mendonca et A. Campilho, “Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 25, no. 9, pp. 1200–1213, Sept 2006. DOI : 10.1109/TMI.2006.879955 (Cité sur les pages 107, 108, and 124.)

A. M. Mendonca, A. Sousa, L. Mendonca, et A. Campilho, “Automatic localization of the optic disc by combining vascular and intensity information”, *Comput Med Imaging Graph*,

vol. 37, no. 5-6, pp. 409–17, 2013. DOI : 10.1016/j.compmedimag.2013.04.004 (Cité sur la page 29.)

MESSIDOR. (Not cited.)

M. S. Miri et A. Mahloojifar, “Retinal image analysis using curvelet transform and multi-structure elements morphology by reconstruction”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 5, pp. 1183–1192, May 2011. DOI : 10.1109/TBME.2010.2097599 (Cité sur les pages 108 and 124.)

M. Miri, Z. Amini, H. Rabbani, et R. Kafieh, “A comprehensive study of retinal vessel classification methods in fundus images”, *Journal of medical signals and sensors*, vol. 7, no. 2, p. 59, 2017. (Cité sur les pages 21 and 108.)

M. R. K. Mookiah, U. R. Acharya, C. K. Chua, C. M. Lim, E. Y. K. Ng, et A. Laude, “Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy : A review”, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 43, no. 12, pp. 2136–2155, 2013. DOI : 10.1016/j.compbiomed.2013.10.007 (Cité sur la page 33.)

S. Morales, V. Naranjo, U. Angulo, et M. Alcaniz, “Automatic detection of optic disc based on pca and mathematical morphology”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 32, no. 4, pp. 786–96, 2013. DOI : 10.1109/tmi.2013.2238244 (Cité sur les pages 29, 32, and 84.)

J. E. Morgan, I. Bourtsoukli, K. N. Rajkumar, E. Ansari, I. A. Cunliffe, R. V. North, et J. M. Wild, “The accuracy of the inferior> superior> nasal> temporal neuroretinal rim area rule for diagnosing glaucomatous optic disc damage”, *Ophthalmology*, vol. 119, no. 4, pp. 723–730, 2012. (Cité sur les pages 39 and 59.)

P. Nardelli, D. Jimenez-Carretero, D. Bermejo-Peláez, M. J. Ledesma-Carbayo, F. N. Rahaghi, et R. S. J. Estépar, “Deep-learning strategy for pulmonary artery-vein classification of non-contrast ct images”, dans *2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017)*, April 2017, pp. 384–387. DOI : 10.1109/ISBI.2017.7950543 (Cité sur les pages 21, 37, and 109.)

J. Nayak, U. R. Acharya, P. S. Bhat, N. Shetty, et T. C. Lim, “Automated diagnosis of glaucoma using digital fundus images”, *J Med Syst*, vol. 33, no. 5, pp. 337–46, 2009. (Cité sur la page 58.)

B. Nayeibifar et H. A. Moghaddam, “A novel method for retinal vessel tracking using particle filters”, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 43, no. 5, pp. 541 – 548, 2013. DOI :

10.1016/j.combiomed.2013.01.016 (Cité sur les pages 36 and 108.)

U. T. Nguyen, A. Bhuiyan, L. A. Park, et K. Ramamohanarao, “An effective retinal blood vessel segmentation method using multi-scale line detection”, *Pattern Recognition*, vol. 46, no. 3, pp. 703 – 715, 2013. DOI : 10.1016/j.patcog.2012.08.009 (Cité sur les pages xx, 33, 35, and 107.)

M. Niemeijer, X. Xu, A. V. Dumitrescu, P. Gupta, B. van Ginneken, J. C. Folk, et M. D. Abramoff, “Automated measurement of the arteriolar-to-venular width ratio in digital color fundus photographs”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 30, no. 11, pp. 1941–50, 2011. (Cité sur les pages 21, 36, 37, 107, 108, 110, and 129.)

M. Niemeijer, J. Staal, B. van Ginneken, M. Loog, et M. D. Abramoff, “Comparative study of retinal vessel segmentation methods on a new publicly available database”, pp. 648–656, 2004. DOI : 10.1117/12.535349 (Cité sur la page 124.)

M. Niemeijer, B. van Ginneken, et M. D. Abramoff, “Automatic classification of retinal vessels into arteries and veins”, dans *SPIE medical imaging*. International Society for Optics and Photonics, 2009, Conference Proceedings, pp. 72 601F–72 601F–8. (Cité sur les pages xxi and 43.)

M. Owen et J. S. Provan, “A fast algorithm for computing geodesic distances in tree space”, *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. 8, no. 1, pp. 2–13, Jan 2011. DOI : 10.1109/TCBB.2010.3 (Cité sur la page 25.)

H. Park, P. H. Bland, r. Hero, A. O., et C. R. Meyer, “Least biased target selection in probabilistic atlas construction”, *Med Image Comput Comput Assist Interv*, vol. 8, no. Pt 2, pp. 419–26, 2005. (Cité sur la page 16.)

N. Passat, C. Ronse, J. Baruthio, J.-P. Armspach, et C. Maillot, “Magnetic resonance angiography : From anatomical knowledge modeling to vessel segmentation”, *Medical Image Analysis*, vol. 10, no. 2, pp. 259 – 274, 2006. DOI : 10.1016/j.media.2005.11.002 (Cité sur la page 21.)

A. J. Patterson, D. F. Garway-Heath, N. G. Strouthidis, et D. P. Crabb, “A new statistical approach for quantifying change in series of retinal and optic nerve head topography images”, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 46, no. 5, p. 1659, 2005. DOI : 10.1167/iovs.04-0953 (Cité sur la page 59.)

C. Pena-Betancor, M. Gonzalez-Hernandez, F. Fumero-Batista, J. Sigut, E. Medina-Mesa,

S. Alayon, et M. Gonzalez de la Rosa, “Estimation of the relative amount of hemoglobin in the cup and neuroretinal rim using stereoscopic color fundus images”, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 56, no. 3, p. 1562, 2015. DOI : 10.1167/iovs.14-15592 (Cité sur les pages xx, 32, 92, and 100.)

G. Peyré, “Sparse modeling of textures”, *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, vol. 34, no. 1, pp. 17–31, 2009. DOI : 10.1007/s10851-008-0120-3 (Cité sur la page 145.)

R. C. Prim, “Shortest connection networks and some generalizations”, *Bell System Technical Journal*, vol. 36, no. 6, pp. 1389–1401, 1957. DOI : 10.1002/j.1538-7305.1957.tb01515.x (Cité sur la page 116.)

E. Ricci et R. Perfetti, “Retinal blood vessel segmentation using line operators and support vector classification”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 26, no. 10, pp. 1357–1365, Oct 2007. DOI : 10.1109/TMI.2007.898551 (Cité sur les pages 33, 36, 107, 108, and 124.)

K. Riesen, M. Neuhaus, et H. Bunke, *Graph Embedding in Vector Spaces by Means of Prototype Selection*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2007, vol. 4538, book section 35, pp. 383–393. DOI : 10.1007/978-3-540-72903-7-35 (Cité sur la page 22.)

L. Risser, F. Vialard, R. Wolz, M. Murgasova, D. D. Holm, et D. Rueckert, “Simultaneous multi-scale registration using large deformation diffeomorphic metric mapping”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 30, no. 10, pp. 1746–1759, 2011. DOI : 10.1109/TMI.2011.2146787 (Cité sur la page 14.)

J. B. Roerdink et A. Meijster, “The watershed transform : Definitions, algorithms and parallelization strategies”, *Fundam. Inf.*, vol. 41, no. 1,2, pp. 187–228, 2000. (Cité sur la page 29.)

K. Rohr, H. S. Stiehl, R. Sprengel, T. M. Buzug, J. Weese, et M. H. Kuhn, “Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 20, no. 6, pp. 526–34, 2001. DOI : 10.1109/42.929618 (Cité sur la page 12.)

O. Ronneberger, P. Fischer, et T. Brox, “U-net : Convolutional networks for biomedical image segmentation”, dans *MICCAI*. Springer, 2015, pp. 234–241. DOI : 10.1007/978-3-319-24574-4_28 (Cité sur les pages 33, 84, 86, 109, 110, and 119.)

S. Roychowdhury, D. D. Koozekanani, et K. K. Parhi, “Iterative vessel segmentation of

fundus images”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, no. 7, pp. 1738–1749, July 2015. DOI : 10.1109/TBME.2015.2403295 (Cité sur les pages 108 and 124.)

D. Rueckert, L. I. Sonoda, C. Hayes, D. L. G. Hill, M. O. Leach, et D. J. Hawkes, “Nonrigid registration using free-form deformations : application to breast mr images”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 18, no. 8, pp. 712–721, 1999. DOI : 10.1109/42.796284 (Cité sur la page 12.)

D. Rueckert, A. F. Frangi, et J. A. Schnabel, “Automatic construction of 3-d statistical deformation models of the brain using nonrigid registration”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 22, no. 8, pp. 1014–25, 2003. DOI : 10.1109/tmi.2003.815865 (Cité sur la page 6.)

D. Rueckert, P. Aljabar, R. A. Heckemann, J. V. Hajnal, et A. Hammers, “Diffeomorphic registration using b-splines”, *Med Image Comput Comput Assist Interv*, vol. 9, no. Pt 2, pp. 702–9, 2006. (Cité sur la page 12.)

A. Sevastopolsky, “Optic disc and cup segmentation methods for glaucoma detection with modification of u-net convolutional neural network”, *Pattern Recognition and Image Analysis*, vol. 27, no. 3, pp. 618–624, Jul 2017. DOI : 10.1134/S1054661817030269 (Cité sur les pages 33, 84, and 96.)

R. Shahzad, M. Schaap, T. van Walsum, S. Klien, A. C. Weustink, L. J. van Vliet, et W. J. Niessen, “A patient-specific coronary density estimate”, dans *2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, April 2010, pp. 9–12. DOI : 10.1109/ISBI.2010.5490426 (Cité sur la page 21.)

S. Simmons, *2006-2007 Basic and Clinical Science Course (BCSC) Section 10 (Revised) : Glaucoma*, série Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology, 2006. (Cité sur les pages 39, 58, 71, 73, and 83.)

C. Sinthanayothin, J. F. Boyce, H. L. Cook, et T. H. Williamson, “Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images”, *Br J Ophthalmol*, vol. 83, no. 8, pp. 902–10, 1999. (Cité sur les pages xix, 27, and 28.)

M. Sofka et C. V. Stewart, “Retinal vessel centerline extraction using multiscale matched filters, confidence and edge measures”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 25, pp. 1531–1546, Dec 2006. DOI : 10.1109/TMI.2006.884190 (Cité sur les pages 34 and 108.)

A. Sotiras, C. Davatzikos, et N. Paragios, “Deformable medical image registration : A survey”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 32, no. 7, pp. 1153–1190, 2013. DOI :

10.1109/TMI.2013.2265603 (Cité sur la page 9.)

A. M. Speilburg et S. A. Klemencic, “Ruptured retinal arterial macroaneurysm : Diagnosis and management”, *Journal of Optometry*, vol. 7, no. 3, pp. 131 – 137, 2014. DOI : 10.1016/j.optom.2013.08.002 (Cité sur la page 40.)

J. Staal, M. D. Abramoff, M. Niemeijer, M. A. Viergever, et B. van Ginneken, “Ridge-based vessel segmentation in color images of the retina”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 23, no. 4, pp. 501–509, 2004. DOI : 10.1109/TMI.2004.825627 (Cité sur les pages 108, 118, 121, and 124.)

K. W. Sum et P. Y. S. Cheung, “Vessel extraction under non-uniform illumination : A level set approach”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, no. 1, pp. 358–360, Jan 2008. DOI : 10.1109/TBME.2007.896587 (Cité sur les pages xx, 34, and 35.)

C. Sun, J. J. Wang, D. A. Mackey, et T. Y. Wong, “Retinal vascular caliber : Systemic, environmental, and genetic associations”, *Survey of Ophthalmology*, vol. 54, no. 1, pp. 74–95, 2009. DOI : 10.1016/j.survophthal.2008.10.003 (Cité sur les pages 42, 43, and 107.)

N. M. Tan, D. W. K. Wong, J. Liu, W. J. Ng, Z. Zhang, J. H. Lim, Z. Tan, Y. Tang, H. Li, S. Lu, et T. Y. Wong, “Automatic detection of the macula in the retinal fundus image by detecting regions with low pixel intensity”, dans *Biomedical and Pharmaceutical Engineering, 2009. ICBPE '09. International Conference on*, pp. 1–5. DOI : 10.1109/ICBPE.2009.5384075 (Not cited.)

Y.-C. Tham, X. Li, T. Y. Wong, H. A. Quigley, T. Aung, et C.-Y. Cheng, “Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040”, *Ophthalmology*, vol. 121, no. 11, pp. 2081–2090. DOI : 10.1016/j.opthta.2014.05.013 (Cité sur la page 57.)

J. P. Thirion, “Image matching as a diffusion process : an analogy with maxwell’s demons”, *Med Image Anal*, vol. 2, no. 3, pp. 243–60, 1998. (Cité sur la page 14.)

P. M. Thompson et A. W. Toga, “A framework for computational anatomy”, *Computing and Visualization in Science*, vol. 5, no. 1, pp. 13–34, 2002. DOI : 10.1007/s00791-002-0084-6. En ligne : 10.1007/s00791-002-0084-6 (Cité sur les pages xviii, 6, 7, and 8.)

K. W. Tobin, E. Chaum, V. P. Govindasamy, et T. P. Karnowski, “Detection of anatomic structures in human retinal imagery”, *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 26, no. 12, pp. 1729–39, 2007. (Cité sur la page 28.)

A. Torsello et E. R. Hancock, “Graph embedding using tree edit-union”, *Pattern Recognition*, vol. 40, no. 5, pp. 1393–1405, 2007. DOI : 10.1016/j.patcog.2006.09.006 (Cité sur la page 22.)

A. Torsello, A. Robles-Kelly, et E. Hancock, “Discovering shape classes using tree edit-distance and pairwise clustering”, *International Journal of Computer Vision*, vol. 72, no. 3, pp. 259–285, 2007. DOI : 10.1007/s11263-006-8929-y (Cité sur les pages xix and 24.)

E. Trucco, L. Ballerini, D. Relan, A. Giachetti, T. MacGillivray, K. Zutis, C. Lupascu, D. Tegolo, E. Pellegrini, G. Robertson, P. J. Wilson, A. Doney, et B. Dhillon, “Novel vampire algorithms for quantitative analysis of the retinal vasculature”, dans *Biosignals and Biorobotics Conference (BRC), 2013 ISSNIP*, 2013, Conference Proceedings, pp. 1–4. DOI : 10.1109/BRC.2013.6487552 (Cité sur la page 27.)

M. Turk et A. Pentland, “Eigenfaces for recognition”, *Cognitive Neuroscience, Journal of*, vol. 3, no. 1, pp. 71–86, 1991. DOI : 10.1162/jocn.1991.3.1.71 (Cité sur la page 68.)

VAMPIRE, “Vampire : Macula annotation tool : Kindly provided by the vampire group at vampire.computing.dundee.ac.uk”. (Not cited.)

M. J. J. P. van Grinsven, B. van Ginneken, C. B. Hoyng, T. Theelen, et C. I. Sánchez, “Fast convolutional neural network training using selective data sampling : Application to hemorrhage detection in color fundus images”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 1273–1284, May 2016. (Cité sur la page 109.)

R. Veras, F. Medeiros, R. Silva, et D. Ushizima, “Assessing the accuracy of macula detection methods in retinal images”, dans *Digital Signal Processing (DSP), 2013 18th International Conference on*, 2013, Conference Proceedings, pp. 1–6. DOI : 10.1109/ICDSP.2013.6622734 (Cité sur les pages xx, 28, and 29.)

T. Vercauteren, X. Pennec, A. Perchant, et N. Ayache, “Non-parametric diffeomorphic image registration with the demons algorithm”, *Med Image Comput Comput Assist Interv*, vol. 10, no. Pt 2, pp. 319–26, 2007. (Cité sur la page 14.)

—, *Symmetric Log-Domain Diffeomorphic Registration : A Demons-Based Approach*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2008, vol. 5241, book section 90, pp. 754–761. DOI : 10.1007/978-3-540-85988-8_90 (Cité sur les pages 60, 65, 66, and 86.)

K. A. Vermeer, F. M. Vos, H. G. Lemij, et A. M. Vossepoel, “A model based method for

retinal blood vessel detection”, *Comput Biol Med*, vol. 34, no. 3, pp. 209–19, 2004, vermeer, K A Vos, F M Lemij, H G Vossepoel, A M Journal Article United States Comput Biol Med. 2004 Apr ;34(3) :209-19. DOI : 10.1016/s0010-4825(03)00055-6 (Cité sur la page 37.)

T. Walter et J.-C. Klein, “Segmentation of color fundus images of the human retina : Detection of the optic disc and the vascular tree using morphological techniques”, pp. 282–287, 2001. (Cité sur les pages 27 and 30.)

R. Welikala, P. Foster, P. Whincup, A. Rudnicka, C. Owen, D. Strachan, et S. Barman, “Automated arteriole and venule classification using deep learning for retinal images from the uk biobank cohort”, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 90, no. Supplement C, pp. 23 – 32, 2017. DOI : 10.1016/j.compbimed.2017.09.005 (Cité sur les pages 37 and 109.)

C. Wilkinson, F. L. Ferris, R. E. Klein, P. P. Lee, C. D. Agardh, M. Davis, D. Dills, A. Kampik, R. Pararajasegaram, et J. T. Verdaguer, “Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales”, *Ophthalmology*, vol. 110, no. 9, pp. 1677 – 1682, 2003. DOI : 10.1016/S0161-6420(03)00475-5 (Cité sur la page 39.)

D. W. Wong, J. Liu, J. H. Lim, N. M. Tan, Z. Zhang, S. Lu, H. Li, M. H. Teo, K. L. Chan, et T. Y. Wong, “Intelligent fusion of cup-to-disc ratio determination methods for glaucoma detection in argali”, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2009, pp. 5777–80, 2009. DOI : 10.1109/iembs.2009.5332534 (Cité sur la page 58.)

D. W. K. Wong, J. Liu, J. H. Lim, H. Li, et T. Y. Wong, “Automated detection of kinks from blood vessels for optic cup segmentation in retinal images”, dans *Proc. SPIE 7260*, vol. 7260, Conference Proceedings, pp. 72601J–72601J–8. En ligne : <http://dx.doi.org/10.1117/12.810784> (Cité sur les pages 31, 58, and 84.)

D. W. K. Wong, J. Liu, J. H. Lim, X. Jia, F. Yin, H. Li, et T. Y. Wong, “Level-set based automatic cup-to-disc ratio determination using retinal fundus images in argali”, dans *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Aug 2008, pp. 2266–2269. DOI : 10.1109/IEMBS.2008.4649648 (Cité sur la page 96.)

D. W. K. Wong, J. Liu, J. H. Lim, N. M. Tan, Z. Zhang, S. Lu, H. Li, M. H. Teo, K. L. Chan, et T. Y. Wong, “Intelligent fusion of cup-to-disc ratio determination methods for glaucoma detection in argali”, dans *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Sept 2009, pp. 5777–5780. DOI : 10.1109/IEMBS.2009.5332534 (Cité sur les pages 31, 83, and 84.)

T. Wong, A. Kamineni, et R. Klein, “Quantitative retinal venular caliber and risk of cardiovascular disease in older persons : The cardiovascular health study”, *Archives of Internal Medicine*, vol. 166, no. 21, pp. 2388–2394, 2006. DOI : 10.1001/archinte.166.21.2388 (Cité sur les pages 40 and 44.)

T. Wong et P. Mitchell, “The eye in hypertension”, *Lancet*, vol. 369, no. 9559, pp. 425 – 35, 2007. DOI : 10.1016/S0140-6736(07)60198-6 (Cité sur la page 40.)

X. Xiayu, M. Niemeijer, S. Qi, M. Sonka, M. K. Garvin, J. M. Reinhardt, et M. D. Abramoff, “Vessel boundary delineation on fundus images using graph-based approach”, *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 30, no. 6, pp. 1184–1191, 2011. DOI : 10.1109/TMI.2010.2103566 (Not cited.)

L. Xu et S. Luo, “A novel method for blood vessel detection from retinal images”, *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 9, no. 1, pp. 1–10, 2010. DOI : 10.1186/1475-925X-9-14 (Cité sur la page 36.)

Y. Xu, D. Xu, S. Lin, J. Liu, J. Cheng, C. Y. Cheung, T. Aung, et T. Y. Wong, “Sliding window and regression based cup detection in digital fundus images for glaucoma diagnosis”, dans *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2011*, G. Fichtinger, A. Martel, et T. Peters, édés. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2011, pp. 1–8. (Cité sur les pages 31, 83, 84, 92, and 99.)

Y. Xu, S. Lin, D. W. K. Wong, J. Liu, et D. Xu, *Efficient Reconstruction-Based Optic Cup Localization for Glaucoma Screening*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2013, vol. 8151, book section 56, pp. 445–452. DOI : 10.1007/978-3-642-40760-4-56 (Cité sur les pages 31, 58, 83, and 84.)

Y. Xu, L. Duan, S. Lin, X. Chen, D. W. K. Wong, T. Y. Wong, et J. Liu, “Optic cup segmentation for glaucoma detection using low-rank superpixel representation”, dans *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2014*, P. Golland, N. Hata, C. Barillot, J. Hornegger, et R. Howe, édés. Cham : Springer International Publishing, 2014, pp. 788–795. (Cité sur les pages 31, 83, 84, 92, 96, and 99.)

Q. Yang, “A non-local cost aggregation method for stereo matching”, dans *2012 IEEE CVPR*, June 2012, pp. 1402–1409. DOI : 10.1109/CVPR.2012.6247827 (Cité sur la page 115.)

X. You, Q. Peng, Y. Yuan, Y. ming Cheung, et J. Lei, “Segmentation of retinal blood vessels using the radial projection and semi-supervised approach”, *Pattern Recognition*, vol. 44,

no. 10, pp. 2314 – 2324, 2011. DOI : 10.1016/j.patcog.2011.01.007 (Cité sur les pages 34 and 108.)

H. Yu, E. S. Barriga, C. Agurto, S. Echegaray, M. S. Pattichis, W. Bauman, et P. Soliz, “Fast localization and segmentation of optic disk in retinal images using directional matched filtering and level sets”, *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 16, no. 4, pp. 644–57, 2012. DOI : 10.1109/titb.2012.2198668 (Cité sur les pages 31, 32, and 84.)

B. Zhang, L. Zhang, L. Zhang, et F. Karray, “Retinal vessel extraction by matched filter with first-order derivative of gaussian”, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 40, no. 4, pp. 438 – 445, 2010. DOI : 10.1016/j.compbiomed.2010.02.008 (Cité sur la page 33.)

L. Zhang, Q. Li, J. You, et D. Zhang, “A modified matched filter with double-sided thresholding for screening proliferative diabetic retinopathy”, *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 13, no. 4, pp. 528–534, July 2009. DOI : 10.1109/TITB.2008.2007201 (Cité sur les pages 33, 107, and 108.)

T. Y. Zhang et C. Y. Suen, “A fast parallel algorithm for thinning digital patterns”, *Commun. ACM*, vol. 27, no. 3, pp. 236–239, 1984. DOI : 10.1145/357994.358023 (Cité sur la page 114.)

Z. Zhang, F. S. Yin, J. Liu, W. K. Wong, N. M. Tan, B. H. Lee, J. Cheng, et T. Y. Wong, “Origa-light : An online retinal fundus image database for glaucoma analysis and research”, dans *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Aug 2010, pp. 3065–3068. DOI : 10.1109/IEMBS.2010.5626137 (Cité sur la page 92.)

Y. Zheng, D. Stambolian, J. O’Brien, et J. Gee, *Optic Disc and Cup Segmentation from Color Fundus Photograph Using Graph Cut with Priors*, série Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, 2013, vol. 8150, book section 10, pp. 75–82. DOI : 10.1007/978-3-642-40763-5_10 (Cité sur la page 58.)

J. Zilly, J. M. Buhmann, et D. Mahapatra, “Glaucoma detection using entropy sampling and ensemble learning for automatic optic cup and disc segmentation”, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 55, pp. 28 – 41, 2017, special Issue on Ophthalmic Medical Image Analysis. (Cité sur les pages 33, 83, 84, and 96.)